

51

Int. Cl. 2:

**C 07 C 149/32**

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/085

A 61 K 31/10

A 61 K 31/19

A 61 K 31/22

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DT 25 43 179 A1**

11

# **Offenlegungsschrift 25 43 179**

21

Aktenzeichen:

P 25 43 179.2

22

Anmeldetag:

27. 9. 75

43

Offenlegungstag:

15. 4. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

30. 9. 74 Großbritannien 42387-74

14. 1. 75 Großbritannien 1587-75

24. 1. 75 Frankreich 7502307

54

Bezeichnung:

Diaryläther und -thioäther, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Heilmittel

71

Anmelder:

S.A. Laboratoire L. Lafon, Maisons-Alfort (Frankreich)

74

Vertreter:

Eggert, H.-G., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 5000 Köln

72

Erfinder:

Lafon, Victor; Lafon, Louis; Paris

**DT 25 43 179 A1**

PATENTANWALT DR. HANS-GUNTHER EGGERT, DIPLOMCHEMIKER

5 KÖLN 51, OBERLÄNDER UFER 90

Köln, den 17. September 1975

17o

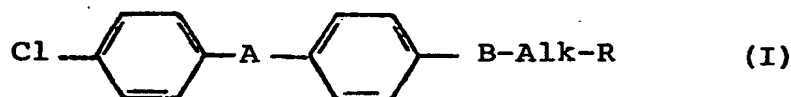
S.A. Laboratoire L. Lafon, 1, rue Georges Médéric,  
94700 Maisons-Alfort (Frankreich)

Diaryläther und -thioäther, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und diese enthaltende Heilmittel

Die Erfindung betrifft Diaryläther und -thioäther, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Heilmittel, insbesondere zur Behandlung von Kreislaufkrankheiten, wie cardio-vaskulären Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung sind

- a) die schwefelhaltigen und/oder sauerstoffhaltigen Diarylverbindungen der allgemeinen Formel



in der

einer der Reste A und B O, S, SO, SO<sub>2</sub> und der andere O, Alk einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1-4</sub>-Kohlenwasserstoffrest,

R COOH, eine Carbonsäureestergruppe, eine Carbonsäureamidgruppe, OH, O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NHZOH, NHZNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, 2- $\Delta^2$ -Imidazolinyll-,

Z einen kettenförmigen oder verzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Kohlenwasserstoffrest, und

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppe oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen

609816/1118

BEST AVAILABLE COPY

N-Heterozyklus mit 5 bis 7 Kettengliedern, der ein weiteres Heteroatom, wie O und N enthalten kann und substituiert sein kann, bedeuten, und

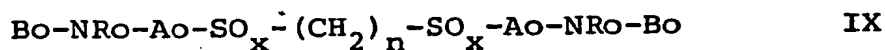
- b) die Additionssalze der Verbindungen der Formel I mit Basen, wenn  $R \text{ COOH}$  und mit Säuren, wenn  $R \text{ C(=NH)NH}_2$ ,  $\text{C(=NH)NHOH}$ , 2- $\Delta^2$ -ImidazolinyI bedeutet oder eine aminierte Gruppe trägt.

Im folgenden wird unter der Bezeichnung "Amidin" nicht nur die Gruppe  $\text{C(=NH)NH}_2$ , sondern auch die Amidoximgruppe  $\text{C(=NH)NHOH}$  und die cyclischen Amidingruppen, wie die 2- $\Delta^2$ -ImidazolinyIgruppe, verstanden.

Die Bezeichnung "Alk" kennzeichnet insbesondere die Gruppen  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH(CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH(CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $\text{CH(CH}_3)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)$  und  $\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_2$ . Die Gruppe Z ist insbesondere  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH(CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)$ ,  $\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_2$ .

Mit dem Ausdruck "Carbonsäureester" wird jede Gruppe  $\text{COOX}$  bezeichnet, in der X entweder eine niedrige  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylgruppe (wie Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe) oder eine Gruppe  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$  (wobei  $\text{NR}_1\text{R}_2$  die oben gegebene Bedeutung besitzt) und andererseits einen Esterrest, der aus der Veresterung eines Bis-/(S-hydroxyalkyl)thio/alkans gemäß der GB-PS 1 307 227 entsteht, bedeutet.

Zu den Säureadditionssalzen der Säuren der Formel I ( $R=\text{COOH}$ ) gehören einerseits die Salze, die mit üblichen organischen Basen erhalten wurden, und andererseits die Salze, die mit den Basen aus den Bis-/(N-hydroxyalkyl)amino-alkylthioalkanen der Formel



abgeleitet werden, die in der französischen Patentanmeldung Nr. 75 02 307 vom 24. Januar 1975 beschrieben sind, in der Bo

609816/1118

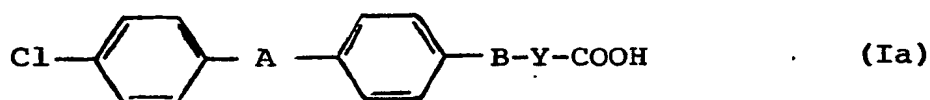
eine  $C_2-C_4$ -Hydroxyalkylgruppe oder -dihydroxyalkylgruppe,  
 Ao eine  $C_2-C_6$ -Alkylengruppe, R<sub>0</sub>H, Alkyl, Acyl oder Bo und x  
 o, 1 oder 2 bedeuten.

Unter dem Ausdruck "Carbonsäureamid" wird eine Gruppe  $CONH_2$ ,  
 $CONHR_1$ ,  $CONR_1R_2$ ,  $CONHZOH$  oder  $CONHZNR_1R_2$  verstanden, in der  
 $R_1$ ,  $R_2$  und Z die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie  
 die Amide, die aus der Kondensation einer Säure I ( $R=COOH$ )  
 in Form des Säurechlorids mit einem Amin der Formel IX stam-  
 men.

Von den N-heterocyclischen Gruppen  $NR_1R_2$ , die oben erwähnt  
 werden, kann man insbesondere die Morpholin-, Pyrrolidin-,  
 Piperidin-, 4-Methylpiperidin-, 4-Methylpiperazin-, 4-p-  
 Chlorphenylpiperazin- und die Azepingruppe nennen. Die bevor-  
 zugten Gruppen  $NR_1R_2$  sind die Dimethylamin- und Diäthyl-  
 aminogruppe.

Zu der oben gegebenen Formel I gehören insbesondere die  
 folgenden Verbindungen:

a) die Säuren der Formel

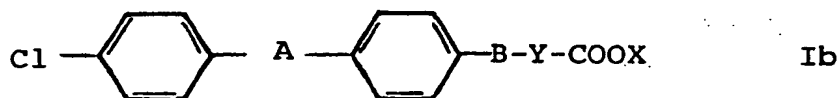


in der A O, S, SO,  $SO_2$ ,

B O oder S, wenn A O ist,

Y  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  und  $C(CH_3)_2$  bedeuten, sowie die aus der  
 Reaktion dieser Säuren mit organischen Basen, insbesondere  
 mit den Bis/(N-hydroxyalkyl)amino-alkylthio/alkanen der  
 oben erwähnten Formel IX erhaltenen Additionssalze;

b) die Ester der Formel

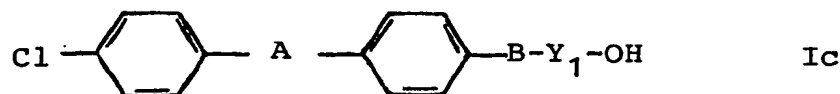


in der A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, wenn A O ist, S,

Y CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bedeuten und X die oben gegebene Bedeutung besitzt, und ihre Säureadditionssalze, wenn X eine Aminogruppe trägt;

c) die Alkohole der Formel

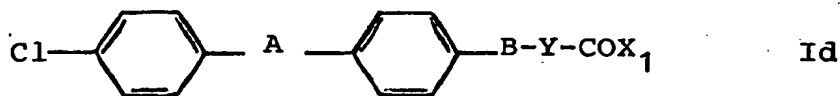


in der A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, wenn A O ist, S, und

Y<sub>1</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bedeuten, und ihre Derivate, die aus der Umwandlung der OH-Gruppe in eine O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe erhalten werden;

d) die Amide der Formel



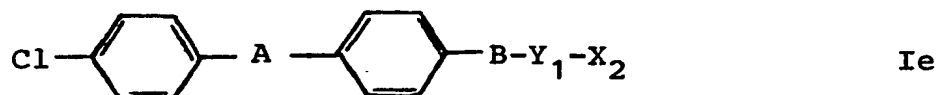
in der A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, wenn A O ist, S,

Y CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und

X<sub>1</sub> NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> bedeuten, und gegebenenfalls ihre Additionssalze;

e) Die Amine der Formel



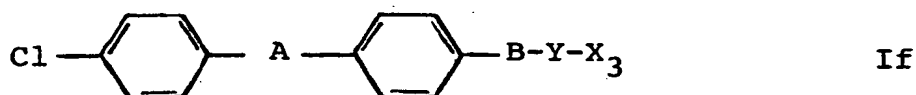
in der A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, wenn A O ist, S,

Y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
und

X<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bedeuten, und ihre Additionssalze;

f) die Amidine der Formel



in der A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, wenn A O ist, S,

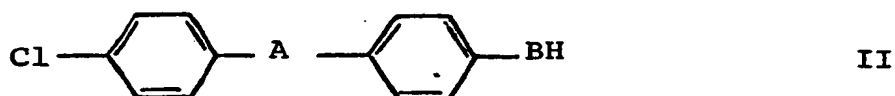
Y CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und

X<sub>3</sub> C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH und einen 2-Δ<sup>2</sup>-Imidazolinyrest  
bedeuten, und ihre Additionssalze.

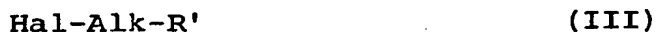
Zur Darstellung der Verbindungen der Formel I kann man nach bekannten Verfahren vorgehen, indem man klassische Reaktionsmechanismen verwendet. Erfindungsgemäß werden im wesentlichen zwei unten beschriebene Verfahren sowie gegebenenfalls ihre Varianten vorgeschlagen.

#### Verfahren A

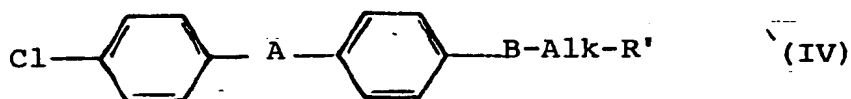
Man setzt ein Diphenylderivat der Formel



in der A und B die oben gegebene Bedeutung besitzen, mit einem halogenierten Derivat der Formel



um, in der Hal Brom oder Chlor und  $\text{R}'$   $\text{COOC}_2\text{H}_5$ , OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{NHZOH}$ ,  $\text{NHZNR}_1\text{R}_2$  und CN bedeuten, und erhält so eine Verbindung der Formel



Falls nötig, setzt man anschließend

- das Carboxylat (IV,  $\text{R}' = \text{COOC}_2\text{H}_5$ ) durch Hydrolyse zu dem entsprechenden Säurederivat um (I,  $\text{R} = \text{COOH}$ ), wobei das Säurederivat gegebenenfalls anschließend einer Amidbildung und einer Veresterung zur Erzielung der Amide und der anderen Ester unterworfen wird;
- den Alkohol (IV,  $\text{R}' = \text{OH}$ ) durch Reaktion mit Methansulfonylchlorid zu dem entsprechenden Mesylatderivat (I,  $\text{R} = \text{O-SO}_2\text{CH}_3$ ) um;
- das Cyanoderivat (IV,  $\text{R}' = \text{CN}$ ) durch Umsetzung des Cyanderivats mit  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$  bzw.  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  in Gegenwart eines Alkohols zu dem entsprechenden "Amidin"-Derivat um  $\text{I}$ ,  $\text{R} = \text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ , 2- $\Delta^2$ -Imidazoliny $\text{l}$ .

Es ist festzustellen, daß zur Durchführung der Reaktion II und III vorzugsweise ein Bromderivat verwendet wird (III, Hal = Br), wenn  $\text{R}'$   $\text{COOC}_2\text{H}_5$  ist. Ferner kann man ein chloriertes oder bromiertes Derivat III einsetzen, wenn  $\text{R}'$  CN, OH oder einen Aminorest bedeutet, wobei das chlorierte Derivat im allgemeinen bessere Ausbeuten ergibt als das bromierte Derivat.

Unter den Varianten des Verfahrens A ist zu nennen:

Die Darstellung der Amine durch Reduktion der entsprechende Amide,

die Darstellung der Amine aus Alkoholen oder aus ihren Mesylaten ( $R=O-SOCH_3$ ),

die Darstellung anderer Ester durch Umesterung der Verbindung IV ( $R'=COOC_2H_5$ ),

die Darstellung von Amiden aus dem Ester IV ( $R'=COOC_2H_5$ ) durch Reaktion mit Aminen,

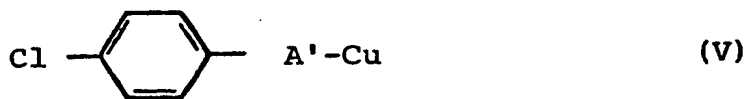
die direkte Darstellung von Amiden durch Reaktion von II mit einem Brom-Alkylamid der Formel III ( $R'=\text{Carboxamido}$ ),

die Darstellung eines Alkohols durch Reduktion der entsprechenden Säure  $R = COOH$ ,

die Oxydation der Sulfidgruppe  $A = S$  zu einer Sulfinylgruppe  $A = SO$  und einer Sulfonylgruppe  $A = SO_2$  durch Oxydation des Sulfids mit  $H_2O_2$  in Gegenwart von Essigsäure, wobei diese Oxydation nach an sich bekanntem Verfahren durchgeführt wird. Hierfür wird empfohlen, bei einer Temperatur gleich oder unter  $50^\circ C$  zu arbeiten, um das Sulfinyl zu erhalten, und bei einer Temperatur über  $55^\circ C$  (55 bis  $100^\circ C$ ), um das Sulfinylderivat zu erhalten, mit konzentrierter Wasserstoffperoxidlösung von mindestens 110 Vol.-Teilen (d.h., daß die Lösung mindestens 33 Gew.% Wasserstoffperoxid enthält); die Oxydation mit  $H_2O_2$  kann in einer beliebigen Verfahrensstufe des Verfahrens A durchgeführt werden.

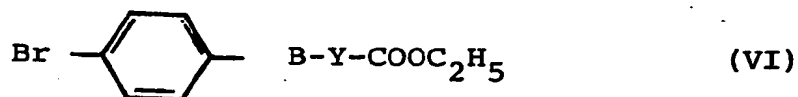
#### Verfahren B

Verfahren B, das weniger allgemein als das vorgenannte Verfahren anwendbar ist, beinhaltet die Reaktion eines Kupfer-(I)-salzes der Formel

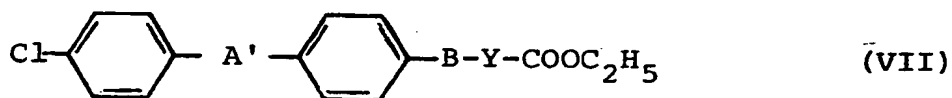




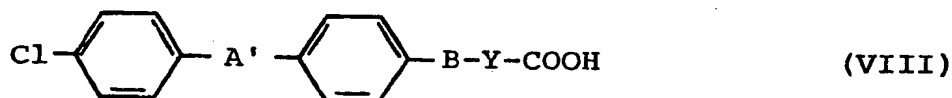
in der A' O oder S ist, mit einem bromierten Derivat der Formel



in der B O ist oder, wenn A' O ist, S ist und Y CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>) oder C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bedeutet, um so einen Ester der Formel



zu erhalten,  
den man hydrolysiert und so die entsprechende Säure erhält:



Die Säure VIII wird anschließend gegebenenfalls folgenden Reaktionen unterworfen:

Reduktion der Säure zu dem entsprechenden Alkohol und dann gegebenenfalls Behandlung des Alkohols mit Cl-O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> zur Gewinnung des entsprechenden Mesylats,  
Veresterung der Säure zur Erzielung anderer Ester,  
Amidbildung zur Erzielung von Amiden, anschließende Reduktion dieser Amide, falls nötig, zu den entsprechenden Aminen, und gegebenenfalls Oxydation der Sulfid-Gruppe A' oder B=S zu der Sulfinylgruppe SO und Sulfonylgruppe SO<sub>2</sub> mit Hilfe von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, wie oben beschrieben.

Unter den Verfahrensvarianten des Verfahrens B kann man insbesondere die Umesterung und die Amidbildung des Esters VII nennen.

609816/1118

Die Säureadditionssalze, die aus Basen der Formel I dargestellt werden können, werden nach an sich bekannten Verfahren erhalten, beispielsweise durch Reaktion der freien Base mit einer organischen oder anorganischen Säure. Unter den anwendbaren Säuren seien insbesondere die Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Glutaminsäure und Asparaginsäure genannt.

In der folgenden Tabelle I wurde eine Anzahl der erfindungsgemäßen Verbindungen zusammengestellt.

Die erfindungsgemäßen schwefelhaltigen und sauerstoffhaltigen Diarylverbindungen werden in der Therapie bei der Behandlung von Kreislaufkrankheiten, insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen angewandt. Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen sind hypolipämische und hypocholesterinämische Mittel, manche sind Mittel, die dem Zusammenballen der Thrombozyten entgegenwirken, andere sind gleichzeitig hypolipämisch, hypocholesterinämisch und der Zusammenballung der Blutplättchen entgegenwirkend. Die gemeinsame Eigenschaft dieser Verbindungen ist die heilende Wirkung auf Kreislaufschwächen und insbesondere auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

Erfindungsgemäß werden Heilmittel vorgeschlagen, die zusammen mit einem physiologisch unbedenklichen Träger mindestens eine Verbindung der Formel I oder ihres nicht-toxischen Additionssalzes enthalten.

Tabelle I

-10-



Bei- CRL-Nr. A B ALK R Schmelzpunkt  
spiel

1	-	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	50°C
2 (a)	40 238	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	148°C
3	40 239	SO <sub>2</sub>	O	$C(CH_3)_2$	COOH	135°C
4	-	S	O	$CH(CH_3)$	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(c)
5	40 246	S	O	$CH(CH_3)$	COOH	148°C
6	40 248	SO <sub>2</sub>	O	$CH(CH_3)$	COOH	178°C
7	40 251	S	O	$C(CH_3)_2$	$CONH(CH_2)_2OH$	66°C
8 (b)	40 253	S	O	$C(CH_3)_2$	$CO_2(CH_2)_2S(CH_2)_{10}S(CH_2)_2O_2C$	(c)
9	-	O	S	CH <sub>2</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(c)
10	40 271	O	S	CH <sub>2</sub>	COOH	87°C
11	40 272	O	S	CH <sub>2</sub>	$CONH(CH_2)_2OH$	98°C
12	40 274	O	S	$CH_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	67-68°C
13	-	O	S	$C(CH_3)_2$	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(c)
14	40 275	O	S	$C(CH_3)_2$	COOH	131-132°C
15	40 276	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	OH	(c)
16	40 279	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	< 50°C

Anmerkung (a): Chlorhydrat des Beispiels 1

(b): Der Diester 3,14-Dithia-1,16-hexadecyl-di-[4-(4-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutyrat]

(c): Öl

2543179

10

008816/1118

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel	Nr.	A	B	Alk	R	Schmelzpunkt
17	CRL 40 201	S	0	$C(CH_3)_2$	COOH	146-148°C
18	CRL 40 202	SO	0	$C(CH_3)_2$	COOH	140-142°C
19	CRL 40 333	0	0	$CH_2$	COOH	162°C
20	CRL 40 299	0	0	$CH(CH_3)$	COOH	121°C
21	CRL 40 308	0	0	$C(CH_3)_2$	COOH	131°C
22	CRL 40 281	0	S	$CH(CH_3)$	COOH	103°C
23	CRL 40 293	0	0	$CH_2CH_2$	OH	78°C
24	CRL 40 310	0	0	$C(CH_3)_2CH_2$	OH	(c)
25	CRL 40 312	0	0	$C(CH_3)_2CH_2$	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85°C
26	CRL 40 282	0	S	$CH(CH_3)CH_2$	OH	(c)
27	CRL 40 300	0	0	$CH(CH_3)CH_2$	OH	< 50°C
28	CRL 40 332	0	0	$CH_2C(CH_3)_2$	OH	55°C

Anmerkung: (c) : 01

2543179

609816/11118

Tabelle I (2. Fortsetzung)

- 12 -

Beispiel	Nr.	A	B	Alk	R	Schmelzpunkt
29(d)	CRL 40 317	0	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	215°C
30	-	0	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	68°C
31(d)	CRL 40 295	0	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	141°C (e)
32(d)	CRL 40 330	0	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	119°C
33(d)	CRL 40 311	0	0	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	133°C
34	-	0	0	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	< 50°C
35(d)	CRL 40 301	0	0	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	145°C
36(d)	CRL 40 302	0	0	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	125°C
37	CRL 40 283	0	S	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	(c)
38	CRL 40 309	0	0	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	77°C
39(d)	CRL 40 334	0	0	CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	120°C
40(d)	CRL 40 337	0	0	CH <sub>2</sub>	C(=NH)NHOH	148°C (f)
41(d)	CRL 40 338	0	0	CH <sub>2</sub>	C(=NH)NH <sub>2</sub>	166°C
42(d)	CRL 40 322	0	0	CH <sub>2</sub>	2- $\Delta^2$ -Imidazolinyll	166°C(g)
12b1a(h)	-	0	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	61°C

12

Anmerkung

(c): 01

(d): Chlorhydrat

(e): Die freie Base schmilzt bei 98°C

(f): freie Base schmilzt bei 99°C

(g): freie Base schmilzt bei 117°C

(h): als Zwischenverbindung in Beispiel 12 beschrieben

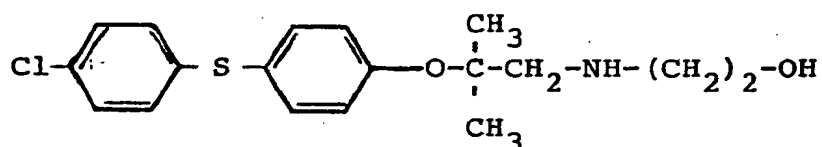
609816/1118

2543179

In folgenden Beispielen wird auch die Synthese der Verbindungen II, V und VI beschrieben, die als Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemäße Verfahren dienen können. Ferner wird betont, daß die (+)- und (-)-Isomern der in den Beispielen beschriebenen Racemate nach an sich bekannten Verfahren isoliert werden können.

#### Beispiel 1

N-Hydroxyäthyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutylamin;  
andere Bezeichnung: N-Hydroäthyl-2-/4-(4-chlorphenylthio)-  
phenoxy/-2-methyl-1-propylamin



In eine am Rückfluss kochende Lösung von 18,3 g (0,050 Mol) N-Hydroxyäthyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutylamin (hergestellt wie nach Beispiel 7 unten) in 75 ml Benzol tropft man während 30 min eine Lösung von 21,6 g (0,075 Mol) Natrium-Aluminium-bis-(2-methoxyäthoxy)-hydrid in 50 ml Benzol. Man hält 1 h 30 min am Rückfluss, dann hydrolysiert man mit 100 ml 4 n Natronlauge unter Kühlen. Die organische Phase wird dekantiert, mit Wasser gewaschen, mit verdünnter Salzsäure extrahiert und gibt nach dem Basischmachen der wässrigen Phase mit konzentrierter Natronlauge 7,6 g eines orangefarbenen Produkts;  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 50°C.

#### Beispiel 2

N-Hydroxyäthyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutylamin-  
chlorhydrat

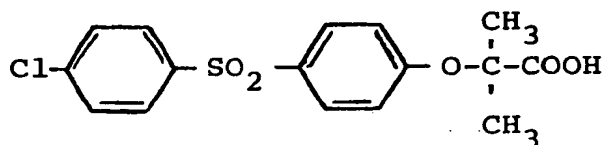
CRL-Nr. 40 238

10 g der nach Beispiel 1 erhaltenen freien Base werden mit ätherischer Salzsäure in Äthylacetat umgesetzt. Man erhält

nach Reinigung des Niederschlags durch Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äthanol (1:2) 8 g eines leicht beigen Pulvers, das wasserunlöslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $148^{\circ}\text{C}$ .

### Beispiel 3

4-(4-Chlorphenylsulfonyl)-phenoxyisobuttersäure, andere Bezeichnung: 2-[4-(4-Chlorphenylsulfonyl)phenoxy]-2-methylpropionsäure



CRL-Nr. 40 239

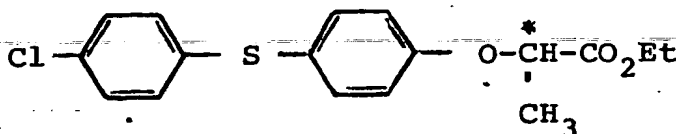
Man erhitzt eine Lösung von 10,75 g (0,033 Mol) p-(p-Chlorphenylthio)-phenoxyisobuttersäure (CRL 40 201) und 10 ml (0,10 Mol) Wasserstoffperoxidlösung von 120 Vol.-Teilen in 50 ml Essigsäure 3 h lang bei 55 bis  $70^{\circ}\text{C}$ . Man dampft anschließend den größeren Teil der Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und löst den Rückstand in Diäthyläther, den man mit Wasser wäscht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl mit Petroläther aufgenommen und ergibt nach Filtrieren 10,7 g eines weißen Pulvers, das in Wasser unlöslich, in Alkohol löslich ist.

$F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $135^{\circ}\text{C}$

Ausbeute = 91 %

### Beispiel 4

Äthyl(+)-2-[4-(4-chlorphenylthio)-phenoxy]-propionat

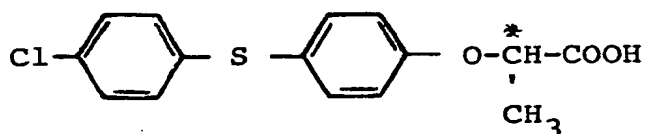


609816/1118

Ein Gemisch von 13,65 g (0,050 Mol) Äthyl(+)-2-(4-bromphenoxy)propionat und 11,6 g (0,056 Mol) Kupfer(I)p-chlorphenylthiolat in 100 ml Chinolein und 100 ml wasserfreiem Pyridin erwärmt man /4 h lang auf 170°C. Man kippt anschließend das Reaktionsgemisch auf 175 g Eis und 58 ml konzentrierte Salzsäure. Nach Rühren über Nacht extrahiert man mit Diäthyläther, den man nacheinander mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser wäscht und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 16,75 g eines orangefarbenen Öls. Ausbeute  $\approx$  100 %.

#### Beispiel 5

(+)-2-[4-Chlorphenylthio]-phenoxypropionsäure



CRL-Nr. 40 246

Man erhitzt 1 h lang eine Lösung von 16,7 g (etwa 0,050 Mol) des vorstehend genannten Esters und 3 g (0,075 Mol) Natriumhydroxid in rotulis in 50 ml Äthanol und 25 ml Wasser am Rückfluss. Das Äthanol wird anschließend unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand mit 75 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert, mit Diäthyläther extrahiert und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase andererseits wird mit einer Kaliumbicarbonatlösung extrahiert und ergibt nach dem Ansäuern und Filtrieren dieser wässrigen Phase 12,4 g eines leicht grauen Pulvers. Man erhält nach Reinigung von 12 g dieses Pulvers durch Kristallisation und Behandlung mit Aktivkohle in Diisopropyläther 8,2 g eines weißen Pulvers, das in Wasser unlöslich,

609816/1118



in Alkohol löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $148^{\circ}\text{C}$ .

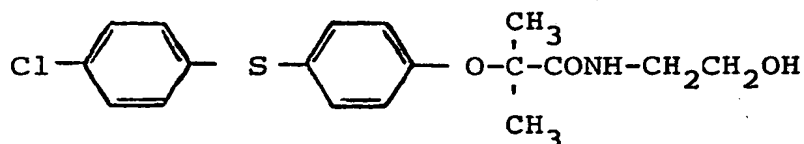
### Beispiel 6

CRL-Nr. 40 248

Wenn man die Säure des Beispiels 5 (CRL-Nr. 40 246) mit Hilfe von  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxydiert, wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man die (+)-2-[4-(4-Chlorphenylsulfonyl)-phenoxy]-propionsäure.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $178^{\circ}\text{C}$ .

### Beispiel 7

N-Hydroxyäthyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenoxyisobutyramid,  
andere Bezeichnung N-Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenylthio)-  
phenoxy]-2-methyl-1-propionamid



CRL-Nr. 40 251

#### a) p-(p-Chlorphenylthio)phenoxyisobutyrolylchlorid

Man erhitzt ein Gemisch von 15 g (0,0465 Mol) p-(p-Chlorphenylthio)-phenoxyisobuttersäure (CRL-Nr. 40 201) und 16,75 ml (0,232 Mol) Thionylchlorid 10 min lang am Rückfluss. Nach Aufnahme des Reaktionsgemisches mit Benzol filtriert man die Lösung in Gegenwart von Aktivkohle, dampft das Lösungsmittel ab und erhält 16 g eines orangefarbenen Öls. Ausbeute etwa 100 %.

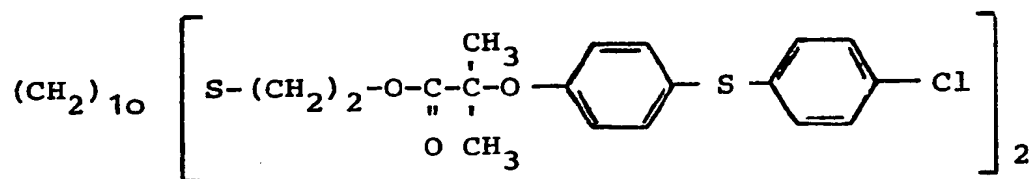
#### b) CRL-Nr. 40 251

In eine Suspension von 13,4 g (0,220 Mol) 2-Aminoäthanol in 30 ml Benzol gibt man während 15 min zwischen 20 und  $55^{\circ}\text{C}$

eine Lösung von 16 g (0,040 Mol) des vorstehend genannten Säurechlorids in 25 ml Benzol. Man erhitzt 2 h lang am Rückfluss und dampft das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, das man nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure und mit einer Kaliumcarbonatlösung wäscht. Das erhaltene Öl wird nach dem Abdampfen des Lösungsmittels durch Waschen in Diisopropyläther gereinigt und ergibt 10,6 g eines wasserunlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $66^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 62,8 %.

#### Beispiel 8

3,14-Dithia-1,16-hexadecyl-di- $\sqrt{4}$ -(4-chlorphenylthio)-phenoxybutyrat



CRL-Nr. 40 253

#### a) p-(p-Chlorphenylthio)-phenoxyisobutyrylchlorid

Man erhitzt ein Gemisch von 15 g (0,0465 Mol) p-(p-Chlorphenylthio)-phenoxyisobuttersäure (CRL-Nr. 40 201) und 16,75 ml (0,232 Mol) Thionylchlorid 10 min lang am Rückfluss. Nach Aufnehmen des Reaktionsgemisches mit Benzol filtriert man die Lösung in Gegenwart von Aktivkohle, dampft das Lösungsmittel ab und erhält 16 g eines orangefarbenen Öls. Ausbeute etwa 100 %.

#### b) CRL-Nr. 40 253

Während 15 min tropft man eine Lösung von 13 g (0,038 Mol) des vorstehend genannten Säurechlorids, gelöst in 25 ml Benzol,

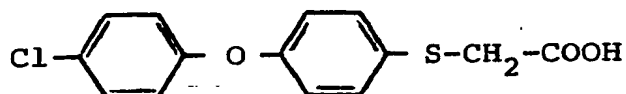
in eine Suspension von 5g (0,017 Mol) Bis-1,10-(2-hydroxy-äthylthio)-decan in 20 ml Benzol und 3 g (0,038 Mol) Pyridin bei 20 bis 55°C. Man läßt eine Nacht bei Raumtemperatur stehen, dann wäscht man das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 17,5 g eines orangefarbenen Öls. Dieses Öl wird in Diäthyläther gelöst und durch zwei aufeinanderfolgende Wäschen mit Kaliumcarbonat und dann mit verdünnter Natronlauge gereinigt und ergibt 15,55 g eines orangefarbenen Öls, das in Wasser unlöslich ist. Ausbeute = 94 %.

#### Beispiel 9

Wenn man nach dem in Beispiel 13 beschriebenen Verfahren Äthyl- $\alpha$ -bromacetat mit p-(p-Chlorphenoxy)-thiophenol umsetzt, erhält man Äthyl-4-(4-chlorphenoxy)-phenylthioacetat in Form eines Öls.

#### Beispiel 10

4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthioessigsäure



CRL-Nr. 40 271

Durch Hydrolyse des in Beispiel 9 erhaltenen Produkts gemäß dem in Beispiel 14 beschriebenen Verfahren erhält man die 4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthioessigsäure  $F_{inst} \text{ (Kofler)} = 87^\circ\text{C}$ .

#### Beispiel 11

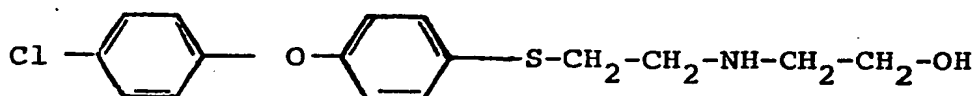
N-Hydroxyäthyl-4-(4-chlorphenoxy)-phenylthioacetamid

CRL-Nr. 40 272

Man setzt die Säure des Beispiels 10 mit Hilfe von 2-Amino-äthanol nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren zu dem entsprechenden Amid um und erhält die Verbindung CRL-Nr. 40 272.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 98°C.

### Beispiel 12

#### N-Hydroxyäthyl-2-/[4-(4-chlorphenyl)phenylthio]äthylamin



CRL-Nr. 40 274

#### a) 2-/[4-(4-Chlorphenoxy)phenylthio]äthanol (Beispiel 12 bis)

Bei Temperaturen von 20 bis 42°C tropft man während 10 min 3 ml (0,030 Mol) 10 n Natronlauge in eine Lösung von 6,85 g (0,029 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-thiophenol und 2,58 g (0,032 Mol) 2-Chloräthanol in 20 ml Äthanol. Man rührt 2 h lang bei Raumtemperatur und dampft dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Nach Lösen des Rückstands in Diäthyläther wäscht man die erhaltene organische Phase mit verdünnter Natronlauge und Wasser, dann dampft man das Lösungsmittel ab und erhält 7,9 g eines duftenden rosa Pulvers. Dieses Pulver wird aus Cyclohexan umkristallisiert und gibt 6,6 g eines schwach rosa Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 61°C. Ausbeute 81,2 %.

#### b) [4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthio]-2-chloräthan

Man tropft während 5 min 2 ml (0,0278 Mol) Thionylchlorid in eine Lösung von 6,5 g (0,0232 Mol) des vorstehend genannten Produkts in 15 ml Benzol, dann erwärmt man 1 h lang

am Rückfluss. Man dampft das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne ein und löst den Rückstand in Diäthyläther. Die erhaltene organische Phase wird mit Wasser und einer Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über trockenem Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und das Lösungsmittel anschließend abgedampft. Dies ergibt 6,75 g eines weißen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $59^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 97,2 %.

c) CRL-Nr. 40 274

Ein Gemisch von 6,7 g (0,0224 Mol) des vorstehend genannten Produkts und von 6,85 g (0,112 Mol) 2-Aminoäthanol erhitzt man langsam über 30 min bis auf  $170^{\circ}\text{C}$ . Man nimmt anschließend das Reaktionsgemisch mit Chloroform auf und wäscht nacheinander mit Wasser, mit verdünnter Natronlauge und mit Wasser. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 7,05 g eines Öls, das kristallisiert. 6,8 g dieses Produkts werden durch zwei aufeinanderfolgende Kristallisationen aus Diisopropyläther gereinigt und ergeben 4,8 g eines weißen, wasserunlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $67-68^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute der Stufe c) = 70 %.

Beispiel 13

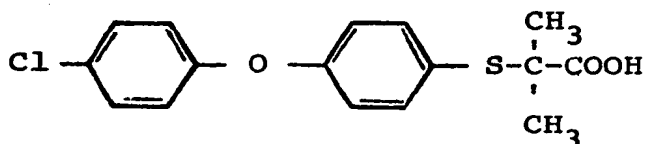
Äthyl-4-(4-chlorphenoxy)-phenylthioisobutyrat, andere Bezeichnung: Äthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenylthio]-2-methylpropionat

Während 15 min tropft man bei  $60^{\circ}\text{C}$  9,05 g (0,0464 Mol) Äthyl- $\alpha$ -bromisobutyrate in eine Lösung von 10 g (0,0422 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)thiophenol und 1 g (0,0422 Mol) Natrium in 40 ml wasserfreiem Äthanol. Man rührt 1 h lang bei Raumtemperatur und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Nach dem Lösen des Rückstands in Diäthyläther, Waschen mit Wasser und Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel ab und erhält 14,2 g

eines schwach-gelben klaren Öls. Ausbeute = 96 %.

#### Beispiel 14

4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthioisobuttersäure, andere Bezeichnung: 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthio]-2-methylpropionsäure

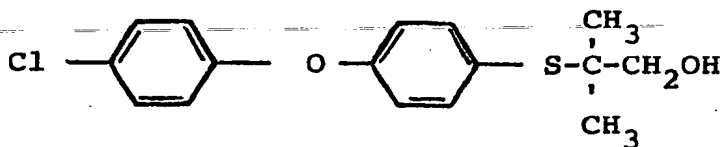


CRL-Nr. 40 275

Während 1 h erhitzt man eine Lösung von 14 g (0,04 Mol) des Esters aus Beispiel 13, 3,36 g (0,06 Mol) Kaliumhydroxid in Pastillen in 20 ml Wasser und 40 ml Äthanol am Rückfluss. Man dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab und verdünnt den Rückstand mit 50 ml Wasser. Man säuert bis zum Umschlag von Kongorot an und extrahiert das Unlösliche mit Diäthyläther. Die erhaltene organische Phase wird ihrerseits mit einer Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Nach dem Ansäuern dieser wässrigen Phase mit konzentrierter Salzsäure isoliert man durch Extraktion mit Diäthyläther 10 g eines weißen Pulvers, das in Wasser unlöslich ist.  $F_{\text{inst}}^{\text{(Kofler)}} = 131-132^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 77,5 %.

#### Beispiel 15

4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthioisobutanol, andere Bezeichnung: 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthio]-2-methyl-1-propanol



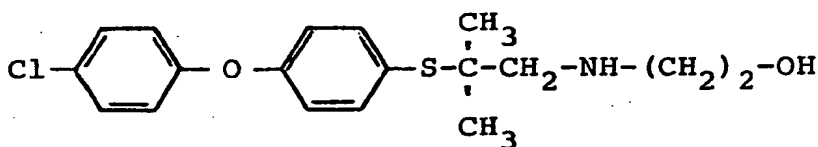
609816/1118

CRL-Nr. 4o 276

In eine Suspension von 2,4 g (0,0617 Mol) Lithium-Aluminium-Hydrid in 20 ml Diäthyläther tropft man während 30 min eine Lösung von 9 g (0,0279 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)-phenylthioisobuttersäure (CRL-Nr. 4o 275) in 75 ml Diäthyläther und 7,5 ml Tetrahydrofuran, dann rührt man 1 h lang am Rückfluss. Man zerstört überflüssiges Hydrid mit Äthylacetat und hydrolysiert mit einer verdünnten Salzsäurelösung unter Kühlen. Nach Waschen der erhaltenen organischen Phase mit Wasser und verdünnter Natronlauge, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 8,6 g eines schwach-gelben klaren Öls. Ausbeute: etwa 100 %.

Beispiel 16

N-Hydroxyäthyl-4-(4-chlorphenoxy)-phenylthioisobutylamin,  
andere Bezeichnung: N-(Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-  
phenylthio]-2-methyl-1-propylamin



CRL-Nr. 4o 279

Während 5 min tropft man 2,25 ml (0,0311 Mol) Thionylchlorid in eine Lösung von 8 g (0,0259 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)phenylthioisobutanol (CRL-Nr. 4o 276) in 30 ml wasserfreiem Benzol und 0,5 ml wasserfreiem Pyridin. Man erhitzt 30 min lang am Rückfluss und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Nach Auflösen des Rückstands mit Diäthyläther, Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 8,05 g 4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthioisobutylchlorid in Form eines gelb-orangefarbenen, klaren

609816/1118

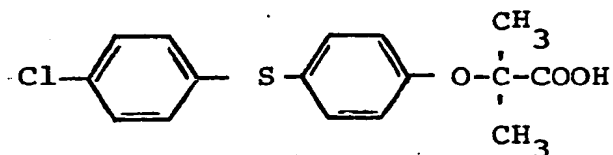
Öls. Ausbeute = 95,2 %. Man erhitzt fortschreitend bis auf 170°C über 30 min hin ein Gemisch von 8 g (0,024 Mol) des vorstehend genannten Produkts und 7,35 g (0,120 Mol)

2-Aminoäthanol. Man nimmt das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther auf, den man mit Wasser wäscht. Die organische Phase wird mit einer verdünnten Salzsäurelösung extrahiert, die man dann alkalisch macht und aus der man 6,85 g eines schwachgelben Öls extrahiert, das in Wasser unlöslich ist und beim Abkühlen kristallisiert.

F	<	50°C
Ausbeute	=	81,5 %
Gesamtausbeute	=	77,5 %

#### Beispiel 17

4-(4-Chlorphenylthio)-phenoxyisobuttersäure, andere Bezeichnung: 2-[4-(4-Chlorphenylthio)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure



CRL-Nr. 40 201

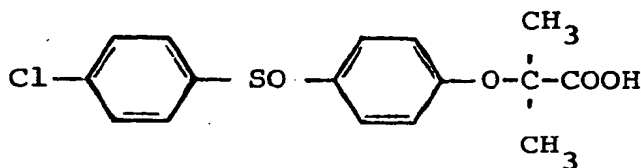
Zu einer Lösung von 28,7 g (0,1 Mol) Äthyl-4-bromphenoxyisobutyrat in 75 ml Chinolin und 25 ml Pyridin gibt man 23,8 g (0,115 Mol) Kupfer(I)4-chlorphenylthiolat (p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S-Cu). Man erhitzt unter Rühren 3 h lang auf 170°C. Man kippt die Lösung auf Eis, das 80 ml conc.HCl enthält, rührt 1 h lang, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht mit Wasser und dann mit verdünnter Bicarbonatlösung, trocknet und dampft das Äthylacetat im Vakuum ab. Das so erhaltene Öl wird in 120 ml Äthanol gelöst und 1 h lang am Rückfluss mit 6 g (0,15 Mol)



NaOH in Pastillenform in 75 ml Wasser behandelt. Man dampft das Äthanol im Vakuum ab, gibt 200 ml Wasser zu, fällt die Säure mit konzentrierter Salzsäure aus. Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Diisopropyläther um. Man erhält die Verbindung CRL-Nr. 4o 2o1 mit einer Ausbeute von 56 %. F = 146-148°C.

#### Beispiel 18

4-(4-Chlorphenylsulfinyl)-phenoxyisobuttersäure, andere Bezeichnung: 2-[4-(4-Chlorphenylsulfinyl)-phenoxy]-2-methylpropionsäure

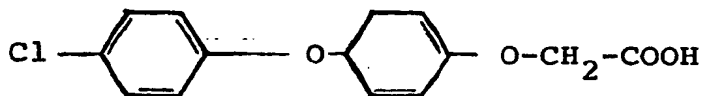


CRL-Nr. 4o 2o2

Man oxydiert 6,45 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlorphenylthio)-phenoxyisobuttersäure, in 25 ml Essigsäure gelöst, mit 2 ml (0,02 Mol) Wasserstoffperoxidlösung von 110 Vol.-Teilen. Man erhitzt 1 h lang bei 50°C, dampft unter Vakuum zur Trockne ein, nimmt mit Isopropyläther auf, zentrifugiert und kristallisiert aus Äthylacetat um. Man erhält so die Verbindung CRL-Nr. 4o 2o2 mit 86 %iger Ausbeute. F = 140-142°C.

#### Beispiel 19

4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyessigsäure



CRL-Nr. 4o 333

609816/1118

a) p-Bromanisol

In eine am Rückfluss kochende Suspension von 34,4 g (0,20 Mol) p-Bromphenol und 27,5 g (0,20 Mol) Kaliumcarbonat in 150 ml Aceton tropft man während 45 min 25 g (0,20 Mol) Dimethylsulfat. Man hält eine weitere Stunde am Rückfluss, filtriert die anorganischen Salze ab und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Diäthyläther gelöst, mit verdünnter Natronlauge und mit Wasser gewaschen und gibt nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels 37,2 g eines leicht gelben, wasserunlöslichen Öls. Ausbeute = 99,5 %.  $Kp_{13} \text{ Torr} = 95^{\circ}\text{C}$ .

b) p-(p-Chlorphenoxy)-anisol

Man erhitzt 2 h lang bei  $100^{\circ}\text{C}$  unter vermindertem Druck von etwa 5 Torr ein Gemisch von 67 g (0,520 Mol) p-Chlorphenol und 29,5 g (0,520 Mol) KOH-Pastillen. Man gibt anschließend 117 g (0,625 Mol) p-Bromanisol und 1 g Kupferpulver hinzu und erhitzt dann 5 h lang auf 220 bis  $230^{\circ}\text{C}$ . Man nimmt das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Diäthyläther auf und wäscht nach dem Abfiltrieren der Mineralsalze das Filtrat mit 2 n Natronlauge und Wasser. Man dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, trocknet über Natriumsulfat und erhält 133 g eines orangefarbenen Öls. Die Reinigung dieses Öls durch Destillation unter vermindertem Druck ergibt 70 g einer weißen kristallinen Masse, die in Wasser unlöslich ist.  $Kp_{2-3} \text{ Torr} = 150^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 57,3 %.

c) p-(p-Chlorphenoxy)-phenol

Während 2 h erhitzt man eine Lösung von 69 g (0,294 Mol) des vorstehend genannten Produkts und 2,65 ml 48 %ige Bromwasserstoffsäure in 630 ml Essigsäure am Rückfluss und dampft dann unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Man löst den Rückstand in Diäthyläther, den man nacheinander mit Wasser und mit einer Kaliumdicarbonatlösung wäscht. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels

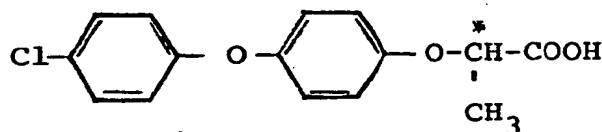
der organischen Phase erhält man 64,7 g eines leicht beigen Pulvers. Die Reinigung dieses Pulvers durch Kristallisation aus Cyclohexan ergibt 60,5 g eines kristallinen weißen Pulvers, das wasserunlöslich ist.  $F_{\text{inst}}(\text{Kofler}) = 82^{\circ}\text{C}$ .  
 $Kp_{0,4 \text{ Torr}} = 143^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute 93,5 %.

d) CRL-Nr. 40 333

In eine auf  $60^{\circ}\text{C}$  gehaltene Lösung von 15 g (0,068 Mol) des vorstehend genannten Produkts und 6,3 g (0,175 Mol) Natronlauge in Pastillen in 50 ml Wasser tropft man während 30 min eine Lösung von 7,1 g (0,75 Mol) Chloressigsäure in 20 ml Äthanol. Man erhitzt 2 h lang am Rückfluss, dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab und säuert mit verdünnter Salzsäure auf Kongorot an. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Die Reinigung dieses Niederschlags durch Waschen mit warmem Diisopropyläther ergibt 10 g eines leicht rosa kristallinen Pulvers, das wasserunlöslich ist.  $F_{\text{inst}}(\text{Kofler}) = 162^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute der Stufe d) = 53 %. Gesamtausbeute = 21,2 %.

#### Beispiel 20

(±)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-propionsäure



CRL-Nr. 40 299

a) Äthyl-(±)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-propionat

Während 30 min tropft man 20,9 g (0,115 Mol) Äthyl-2-brompropionat in eine warme Lösung von 23 g (0,1045 Mol)

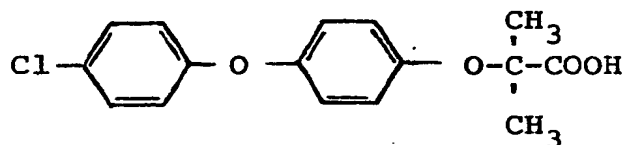
p-(p-Chlorphenoxy)-phenol und 2,4 g (0,1045 Mol) Natrium in 90 ml wasserfreiem Äthanol, dann erhitzt man 2 h lang am Rückfluss. Man entfernt die Mineralsalze durch Filtrieren und dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab. Nach Lösen des Rückstands in Diäthyläther, Waschen mit Wasser, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 32,5 g eines orange-farbenen Öls, das wasserunlöslich ist. Ausbeute 97 %.

b) CRL-Nr. 40 299

Man erhitzt 2 h lang eine Lösung von 32 g (0,10 Mol) des vorstehend erhaltenen Produkts und 8,4 g (0,15 Mol) Kaliumhydroxid in Pastillen in 100 ml Äthanol und 50 ml demineralisiertem Wasser am Rückfluss. Man dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab und nimmt den Rückstand mit Wasser auf. Man säuert die erhaltene Lösung auf Kongorot an und extrahiert das Unlösliche mit Diäthyläther. Die erhaltene organische Phase wird ihrerseits mit einer Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit konzentrierter Salzsäure isoliert man durch Extraktion mit Diäthyläther 25 g eines weißen, wasserunlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 121°C. Ausbeute der Stufe b) = 85,6 %.

Beispiel 21

4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyisobuttersäure, andere Bezeichnung:  
2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-2-methylpropionsäure



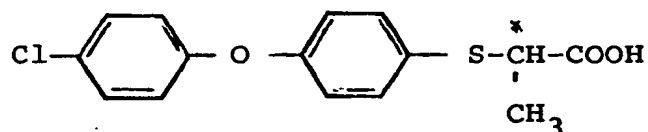
CRL-Nr. 40 308

In eine warme Suspension von 25,9 g (0,1175 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)-phenol und 28,2 g (0,7050 Mol) Natriumhydroxid in

Pastillen in 152 ml (2,3500 Mol) Aceton tropft man während 30 min 17,5 ml (0,1530 Mol) Chloroform, dann hält man 4 h lang am Rückfluss. Man dampft das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und säuert mit konzentrierter Salzsäure auf Kongorot an. Das Unlösliche wird mit Diäthyläther extrahiert, die organische Phase ihrerseits mit einer Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Durch das Ansäuern der wässrigen Phase mit konzentrierter Salzsäure wird ein Niederschlag frei, den man abfiltriert. Die Reinigung dieses Niederschlags durch zwei aufeinanderfolgende Kristallisationen und Behandlung mit Aktivkohle (CXA) in Cyclohexan ergibt 25,6 g eines leicht gelben Pulvers, das wasserunlöslich ist.  $F_{\text{inst}}(\text{Kofler}) = 131^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute 74 %.

#### Beispiel 22

(+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthio]propionsäure



CRL-Nr. 40 218

#### a) p-(p-Chlorphenoxy)-nitrobenzol

Zu einer lauwarmen Lösung ( $\approx 60^{\circ}\text{C}$ ) von 51,5 g (0,400 Mol) p-Chlorphenol und 72 g (0,456 Mol) p-Chlornitrobenzol in 40 ml Dimethylformamid gibt man 56 g (0,400 Mol) Kaliumcarbonat und 5,6 g gereinigtes Kupfer, dann erhitzt man 5 h lang am Rückfluss. Man entfernt die Mineralsalze durch Filtrieren des Reaktionsgemisches und dampft das Dimethylformamid unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird durch

609816/1118

Kristallisation aus Methanol gereinigt und ergibt 83,2 g eines beige-gelben Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $73^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 83,2 %.

b) p-(p-Chlorphenoxy)-anilin

Man löst bei  $50^{\circ}\text{C}$  91 g (0,364 Mol) des vorstehend erhaltenen Produktes und 54,5 g (1,090 Mol) Hydrazinhydrat in 900 ml Methanol. Man hält diese Temperatur aufrecht und gibt während 5 h in kleinen Anteilen die notwendige Menge an Raney-Nickel zum Zersetzen des Hydrazins,<sup>zu</sup> dann erhitzt man 1 h lang am Rückfluss. Nach Abfiltrieren des Katalysators in Gegenwart von Aktivkohle (CXA) und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man nach dem Reinigen durch Umkristallisieren aus Cyclohexan 60 g beige-weiße Nadeln.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $101^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute 75 %.

c) p-(p-Chlorphenoxy)-thiophenol

Man gibt 59,5 g (0,270 Mol) des vorstehend erhaltenen Produktes auf einmal in eine warme Lösung von 54 ml (0,675 Mol) 12,5 n Salzsäure und 375 ml Wasser. Man kühlt und tropft während 45 min zwischen 0 und  $+5^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 22,6 g (0,298 Mol) Natriumnitrit (90 %ig) in 100 ml Wasser. Man zerstört überschüssige salpetrige Säure mit einem Spatel Harnstoff (negative Reaktion auf Jod-Stärke-Papier). Man hält das Reaktionsgemisch bei  $-5^{\circ}\text{C}$  und gibt es in Anteilen während 1 h 15 min in eine Lösung von 56 g (0,351 Mol) Kaliumäthylxanthat in 60 ml Wasser, das auf  $40^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Man erhitzt anschließend die erhaltene ölige Suspension 1 h lang bei  $60^{\circ}\text{C}$  und extrahiert das Unlösliche mit Diäthyläther ab. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 90,2 g eines rot-orangefarbenen Öls.

Dieses Öl wird 4 h lang mit 38 g (0,675 Mol) Kaliumhydroxid in Pastillen und 200 ml Wasser beim Sieden behandelt, dann

609816/1118

mit 6 n Schwefelsäure auf Kongorot angesäuert und aufs Neue beim Sieden 4 h lang in Gegenwart von 5 g Zinkpulver behandelt. Man macht mit NaOH basisch, wäscht die wässrige Phase mit Diäthyläther und nach Ansäuern der wässrigen Phase erhält man 45,85 g eines gelben Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 55°C. Ausbeute = 72,2 %.

d) Äthyl-(+)-2- $\sqrt{4}$ -(4-Chlorphenoxy)-phenylthio $\sqrt{7}$ -propionat

In eine Lösung von 10 g (0,0422 Mol) des vorstehend erhaltenen Produkts und 1 g (0,0422 Mol) Natrium in 40 ml wasserfreiem Äthanol tropft man während 10 min lang bei 50°C 8,4 g (0,0464 Mol) Äthyl- $\alpha$ -brompropionat. Man erhitzt 30 min lang am Rückfluss, filtriert die Mineralsalze ab und dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mit Diäthyläther aufgenommen, die erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt (CXA). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 40,2 g eines schwach gelben klaren Öls, das in Wasser unlöslich ist. Ausbeute = etwa 100 %.

e) CRL-Nr. 40 281

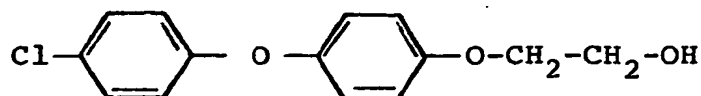
Man erhitzt 2 h lang eine Lösung von 14,2 g (0,0422 Mol) des vorstehend erhaltenen Produkts und 3,54 g (0,635 Mol) Kaliumhydroxid in Pastillen in 20 ml Wasser und 40 ml Äthanol am Rückfluss. Man dampft den Alkohol unter vermindertem Druck ab und verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser. Man säuert die Lösung auf Kongorot an und extrahiert das Unlösliche mit Diäthyläther. Die erhaltene organische Phase wird ihrerseits mit einer Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Nach dem Ansäuern dieser wässrigen Phase mit konzentrierter Salzsäure isoliert man durch Extrahieren mit Diäthyläther 12,25 g eines schwach gelben Pulvers. 12 g dieses Pulvers werden durch Kristallisation und Behandeln mit CXA in Cyclo-

609816/1118

hexan gereinigt und ergeben 10 g eines weißen, wasserunlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $103^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute der Stufe e) = 83,4 %. Gesamtausbeute = 35,4 %.

### Beispiel 23

#### 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-äthanol

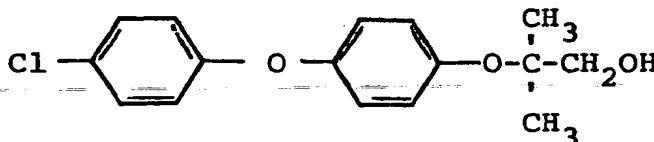


CRL-Nr. 40 293

Während 5 min tropft man 6,6 g (0,082 Mol) 2-Chloräthanol in eine warme Lösung von 15 g (0,068 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)-phenol und 2,75 g (0,068 Mol) Natriumhydroxid in Pastillen in 40 ml wasserfreiem Äthanol. Man erhitzt 4 h lang am Rückfluss, filtriert die Mineralsalze ab und dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab. Nach Aufnehmen des Reaktionsgemisches mit Diäthyläther wäscht man die so erhaltene organische Phase mit 2 n Natronlauge und Wasser, trocknet und dampft das Lösungsmittel ab. Man erhält 11 g zerfließlicher Kristalle. 10,5 g dieser Kristalle werden durch Kristallisation aus Diisopropyläther gereinigt und ergeben 6,7 g weiße brillante Blättchen.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $78^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 39 %.

### Beispiel 24

#### 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyisobutanol, andere Bezeichnung: 2-[4-(4-Chlorphenoxy)phenoxy]-2-methyl-1-propanol



CRL-Nr. 40 310

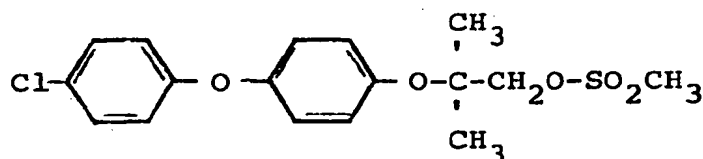
609816/1118



In eine Suspension von 3,35 g (0,0883 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 30 ml wasserfreiem Diäthyläther tropft man während 30 min eine Lösung von 12 g (0,0392 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyisobuttersäure (CRL-Nr. 40 308) in 80 ml wasserfreiem Diäthyläther und 2 ml Tetrahydrofuran, dann hält man 1 h 30 min lang am Rückfluss. Man zerstört den Hydridüberschuss mit Äthylacetat und hydrolysiert den Komplex mit einer verdünnten Salzsäurelösung. Die organische Phase wird dekantiert, mit Wasser und verdünnter Natronlauge gewaschen und ergibt nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels 11,5 g eines gelben dicken Öls, das wasserunlöslich ist. Ausbeute etwa 100 %.

#### Beispiel 25

4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyisobutylmesylat, andere Bezeichnung: 2-[4-(-Chlorphenoxy)-phenoxy]-2-methylpropylmethansulfonat



CRL-Nr. 40 312

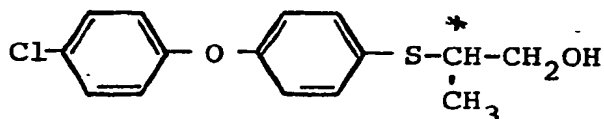
In eine auf 10°C gehaltene Lösung von 10,4 g (0,0356 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyisobutanol (CRL-Nr. 40 310) in 17,5 ml wasserfreiem Pyridin tropft man während 8 min 4,1 g (0,0356 Mol) Methansulfonylchlorid und rührt 1 h lang bei Raumtemperatur. Man kippt das Reaktionsgemisch auf Eis und säuert mit konzentrierter Salzsäure auf Kongorot an. Das Unlösliche wird mit Äthylacetat extrahiert und die so erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. So werden 13,7 g eines gelben Pulvers erhalten. Die Reinigung dieses Pulvers durch Kristallisieren und Behandeln mit Aktivkohle (CXA) in Diisopropyläther ergibt 10,5 g eines weißen

609816/1118

Pulvers, das wasserunlöslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $85^{\circ}\text{C}$ .  
Ausbeute 78,3 %.

#### Beispiel 26

(+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthio]-1-propanol

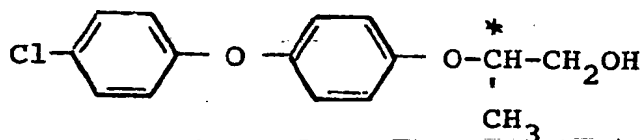


CRL-Nr. 40 282

In eine Suspension von 2,5 g (0,0656 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 20 ml wasserfreiem Diäthyläther tropft man während 50 min eine Lösung von 9 g (0,0292 Mol) (+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthiopropionsäure (CRL-Nr. 40 281) in 75 ml wasserfreiem Diäthyläther und 2 ml getrocknetem Tetrahydrofuran. Man erhitzt 1 h lang am Rückfluss, zerstört überschüssiges Hydrid durch Äthylacetat und hydrolysiert mit einer verdünnten Salzsäurelösung. Nach Waschen der so erhaltenen organischen Phase mit Wasser und verdünnter Natronlauge, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 8,6 g eines farblosen Öls mit gelben Reflexen, das wasserunlöslich ist. Ausbeute = etwa 100 %.

#### Beispiel 27

(+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-1-propanol



CRL-Nr. 40 300

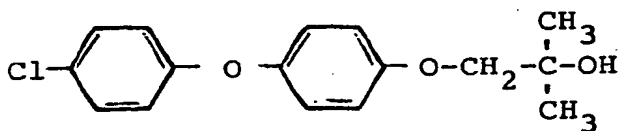
Während 1 h, 30 min tropft man eine Lösung von 22,5 g (0,077 Mol) (+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-propionsäure

609816/1118

(CRL-Nr. 4o 299) in 150 ml wasserfreiem Diäthyläther in eine Suspension von 6,6 g (0,173 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml wasserfreiem Diäthyläther. Man hält anschließend 1 h 30 min lang am Rückfluss, zerstört überschüssiges Hydrid mit Äthylacetat und hydrolysiert den Komplex mit verdünnter Salzsäure. Die organische Phase wird dekantiert, mit Wasser und verdünnter Natronlauge gewaschen, und ergibt nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels 21,4 einer kristallisierten weißen Masse, die in Wasser unlöslich ist.  $F < 50^\circ\text{C}$ , Ausbeute etwa 100 %.

#### Beispiel 28

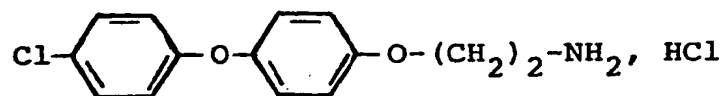
#### 1-/4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy/-2-methyl-2-propanol



CRL-Nr. 4o 332

In eine auf  $60^\circ\text{C}$  gehaltene Lösung von 15 g (0,068 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)phenol und 3 g (0,075 Mol) Natriumhydroxid in Pastillenform in 20 ml Wasser und 20 ml Äthanol tropft man während 25 min eine Lösung von 8,15 g (0,075 Mol) 1-Chlor-2-methyl-2-propanol in 20 ml Äthanol. Man erhitzt 2 h lang am Rückfluss und dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mit Diäthyläther extrahiert und gibt nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels 7,3 g eines gelben Öls. Dieses Öl wird durch Kristallisation aus einem Cyclohexan-Petroläther (1:2 Vol.-Teile)-Gemisch gereinigt und dann mit 2 n NaOH gewaschen. Man erhält 4 g eines weißen, wasserunlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $55^\circ\text{C}$ . Ausbeute: 20,3 %.

609816/1118

Beispiel 292-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-äthylaminchlorhydrat

CRL-Nr. 4o 317

a) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyacetonitril

Man tropft eine Lösung von 3,78 g (0,0500 Mol) Chloracetonitril in 10 ml wasserfreiem Äthanol über 20 min hin in eine Lösung von 1,04 g (0,0453 Mol) Natrium und 10 g (0,0453 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)-phenol in 50 ml wasserfreiem Äthanol, dann erhitzt man 4 h lang am Rückfluss. Man dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein und löst den Rückstand in Diäthyläther, den man mit Wasser und verdünnter Natronlauge wäscht. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels der organischen Phase erhält man 12 g eines orangefarbenen Öls. Die Reinigung dieses Öls durch Destillation bei vermindertem Druck ergibt 9,5 g eines schwach gelben klaren Öls, das wasserunlöslich ist.

$K_{p,0,4 \text{ Torr}} = 165^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 81 %.

b) CRL-Nr. 4o 317

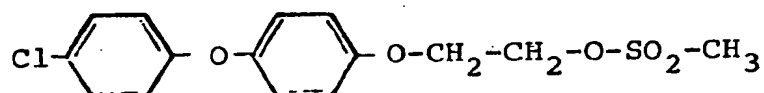
In eine Suspension von 3,3 g (0,0868 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 40 ml wasserfreiem Diäthyläther tropft man während 50 min eine Lösung von 9 g (0,0347 Mol) des oben beschriebenen Nitrils in 50 ml wasserfreiem Diäthyläther. Man erhitzt 1 h lang am Rückfluss, zerstört überschüssiges Hydrid mit Äthylacetat und hydrolysiert dann den Komplex mit verdünnter Natronlauge. Die organische Phase wird dekantiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Es werden 7,5 g eines schwach gelben klaren Öls erhalten, das kristallisiert.

609816/1118

4,5 g dieses Produkts werden in Diäthyläther mit ätherischer Salzsäurelösung behandelt. Man erhält nach dem Reinigen durch Kristallisation aus dem Gemisch Isopropanol-Cyclohexan (1:1, Vol.-Teile) unter gleichzeitiger Behandlung mit Aktivkohle CXA 2 g eines beigen, wasserlöslichen Pulvers.  
 $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 215°C. Ausbeute der Stufe b) = 21,4 %.

### Beispiel 30

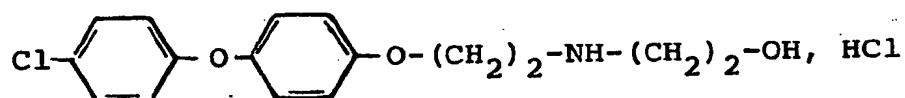
#### 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-äthylmesylat



Während 5 min tropft man bei +10°C 2,6 g (0,0227 Mol) Methansulfonylchlorid in eine Lösung von 6 g (0,0227 Mol) 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-1-äthanol (CRL-Nr. 40 293) in 11 ml Pyridin, dann rührt man 1 h lang bei Raumtemperatur. Man kippt das Reaktionsgemisch auf Eis und säuert mit konzentrierter Salzsäure bis auf Kongorot an. Nach Extraktion des Unlöslichen mit Äthylacetat, Waschen der erhaltenen organischen Phase und Trocknen über Natriumsulfat erhält man nach Abdampfen des Lösungsmittels 7,8 g eines weißen Pulvers.  
 $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 68°C. Ausbeute etwa 100 %.

### Beispiel 31

#### N-Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-1-äthylamin-chlorhydrat



CRL-Nr. 40 295

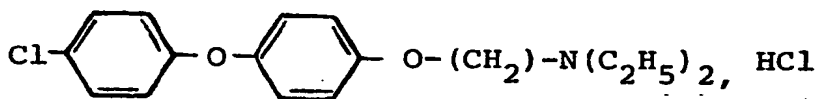
609816/1118

Man erhitzt langsam ein Gemisch von 7,8 g (0,0227 Mol) des vorstehend erhaltenen Produkts und 13,8 g (0,2270 Mol) 2-Aminoäthanol auf 170°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt das Reaktionsgemisch mit Wasser auf. Nach der Extraktion des Unlöslichen mit Diäthyläther, Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 6,55 g eines weißen Pulvers, das wasserunlöslich ist.  $F_{\text{inst}}(\text{Kofler}) = 98^{\circ}\text{C}$ .

6 g dieses Produkts werden in Äthylacetat mit ätherischer Salzsäure behandelt, dann aus dem Äthanol-Äthylacetat-Gemisch (1:3, Vol.-Teile) umkristallisiert und ergeben 5,6 g Chlorhydrat, die in Form weißer Blättchen vorliegen und zu 200 g/l in Wasser löslich sind.  $F_{\text{inst}}(\text{Kofler}) = 141^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute 77,5 %.

### Beispiel 32

N,N-Diäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-äthylaminchlorhydrat



CRL-Nr. 40 330

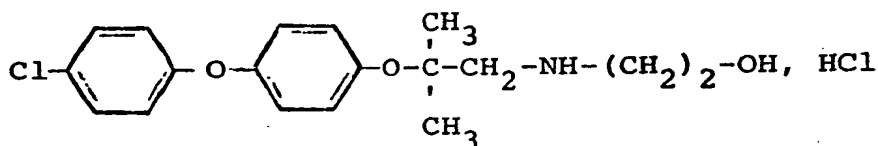
In eine auf 60°C gehaltene Lösung von 15 g (0,068 Mol) p-(p-Chlorphenoxy)-phenol und 6,3 g (0,157 Mol) Natriumhydroxid in Pastillen in 20 ml Wasser und 20 ml Äthanol tropft man über 30 min eine Lösung von 13,2 g (0,075 Mol) 2-(N,N-Diäthylamino)-1-chloräthanchlorhydrat in 30 ml Wasser. Man erhitzt 1 h lang am Rückfluss und dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab. Die wässrige Phase wird mit Diäthyläther extrahiert und die erhaltene organische Phase bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat

609816/1118

getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit ätherischer Salzsäure behandelt und ergibt 20 g eines weißen Pulvers. Durch Umkristallisieren aus Äthylacetat erhält man 18 g der Verbindung CRL-Nr. 40 330.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 119°C. Ausbeute 74,3 %.

### Beispiel 33

N-Äthanol-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-2-methyl-1-propylamin-chlorhydrat



CRL-Nr. 40 311

In eine am Rückfluss kochende Lösung von 9 g (0,0257 Mol) N-Äthanol-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-2-methyl-1-propionamid (CRL-Nr. 40 309), hergestellt wie in Beispiel 38 beschrieben, in 40 ml wasserfreiem Benzol tropft man während 45 min eine Lösung von 7,8 g (0,0386 Mol) Natrium-Aluminium-bis-(2-methoxyäthoxy)-hydrid in 25 ml Benzol und hält weitere 45 min lang am Rückfluss. Man hydrolysiert den Komplex mit verdünnter Natronlauge und dekantiert die organische Phase, die man mit Wasser wäscht. Man erhält nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels ein orangefarbenes Öl.

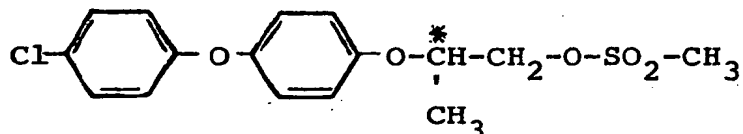
Dieses Öl wird mit ätherischer Salzsäure behandelt; der erhaltene Niederschlag abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft, um das Ausgangsamid, das nicht reagiert hat, zurückzugewinnen. Die Reinigung des Niederschlags durch eine erneute Umwandlung Base-Salz und durch Kristallisation aus Äthylacetat-Äthanol (1:1) in Anwesenheit von Aktivkohle (CXA)

609816/1118

ergibt 1,6 g eines weißen, wasserlöslichen Pulvers.  
 $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 133°C.

#### Beispiel 34

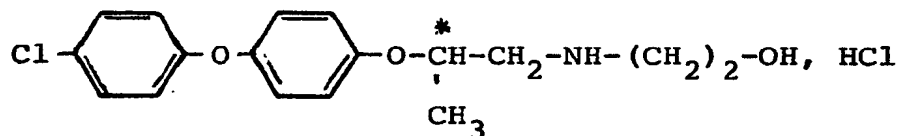
(+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-propylmesylat



Man tropft während 5 min bei 10°C 8,1 g (0,07 Mol) Methansulfonylchlorid in eine Lösung von 19,5 g (0,07 Mol) (+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-1-propanol (CRL-Nr. 40 300), hergestellt wie in Beispiel 27 beschrieben, in 35 ml Pyridin. Man rührt 1 h lang bei Raumtemperatur und kippt das Reaktionsgemisch auf Eis. Das Unlösliche wird mit Diäthyläther extrahiert, die erhaltene organische Phase mit verdünnter Salzsäure gewaschen und ergibt nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels einen pastösen weißen Rückstand. Die Umkristallisierung dieses Rückstands aus Petroläther ergibt 24 g eines weißen, wasserunlöslichen Pulvers.  $F$  unterhalb 50°C. Ausbeute 96,2 %.

#### Beispiel 35

(+)-N-Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-1-propylaminchlorhydrat



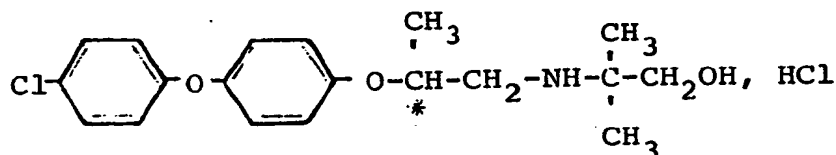
CRL-Nr. 40 301



Man erhitzt langsam bis auf 170°C ein Gemisch von 10 g (0,028 Mol) des Mesylats nach Beispiel 34 und 17 g (0,280 Mol) 2-Aminoäthanol. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt das Reaktionsgemisch mit Wasser auf. Nach Extraktion des Unlöslichen mit Diäthyläther, Waschen der organischen Phase mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat erhält man nach Abdampfen des Lösungsmittels 8,7 g eines schwach-gelben Öls. 8,4 g dieses Produkts werden in Äthylacetat mit ätherischer Salzsäure behandelt, dann durch Umkristallisieren aus Äthylacetat- wasserfreiem Äthanol (7:2, Vol.-Teile) gereinigt und ergeben 8,3 g weißer Blättchen, die zu 200 g/l in Wasser löslich sind.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 145°C. Ausbeute=68 %.

Beispiel 36

äthyl  
(+)-N-(β-Hydroxy-α,α-dimethyl)-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-  
1-propylaminchlorhydrat



CRL-Nr. 40 302

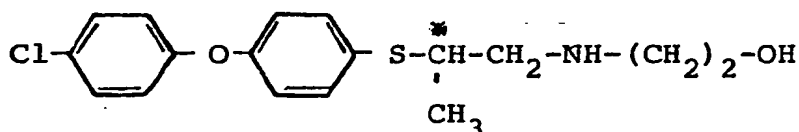
Man erhitzt langsam bis auf 170°C ein Gemisch von 13 g (0,0365 Mol) des Mesylats nach Beispiel 34 und 32,5 g (0,365 Mol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt das Reaktionsgemisch mit Wasser auf. Das Unlösliche wird mit Diäthyläther extrahiert, die erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und ergibt nach Abdampfen des Lösungsmittels 12,7 g eines klaren schwach gelben Öls. Man erhält nach der Behandlung von 12 g dieses Öls in ätherischer Salzsäure, gefolgt von einer Reinigung durch Kristallisation aus Äthylacetat, 11,2 g eines weißen Pulvers, das

609816/1118

zu 200 g/l in Wasser löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 125°C.  
Ausbeute = 84,2 %.

### Beispiel 37

(+)-N-Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenylthio]-1-propylamin



CRL-Nr. 40 283

#### a) 2-Chlor-1-[4-(4-chlorphenoxy)-phenylthio]-propan

Man tropft während 7 min 2,35 ml (0,0326 Mol) Thionylchlorid in eine Lösung von 8 g (0,0271 Mol) gemäß Beispiel 26 hergestellten (+)-2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenylthio]-1-propanols (CRL-Nr. 40 282)<sup>®</sup> und 0,5 ml Pyridin in 30 ml wasserfreiem Benzol. Man erhitzt 1 h lang am Rückfluss und wäscht das Reaktionsgemisch mit Wasser und einer Kaliumbicarbonatlösung. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 8,05 g eines klaren schwach gelben Öls, das in Wasser unlöslich ist. Ausbeute 95 %.

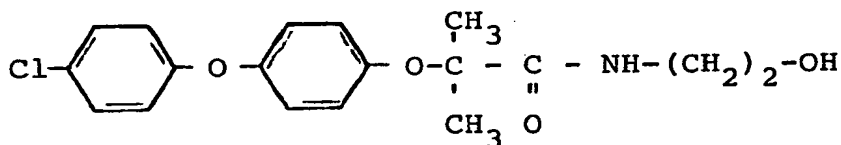
#### b) CRL-Nr. 40 283

Man heizt zunehmend bis auf 170°C während 1 h ein Gemisch von 7,95 g (0,0254 Mol) des vorstehend genannten Produkts und 7,75 g (0,1270 Mol) 2-Aminoäthanol. Man nimmt das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther auf, und wäscht mit Wasser. Die wässrige Phase wird mit einer verdünnten Salzsäure extrahiert; das zwischen den beiden Phasen unlösliche Öl <sup>®</sup> hergestellt, wie in Beispiel 26 beschrieben,

isoliert, mit Wasser aufgenommen und mit Diäthyläther in Gegenwart von Kaliumcarbonat extrahiert. Man erhält nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Behandlung mit Aktivkohle CXA und Abdampfen des Lösungsmittels 7,8 g eines gelben Öls. 6 g dieses Öls werden durch eine erneute Umwandlung Base-Salz gereinigt und ergeben 5,75 g eines schwach gelben Öls, das in einer wässrigen Salzsäurelösung zwischen pH 3 und 7 löslich ist. Ausbeute der Stufe b): 87,2 %. Gesamtausbeute 83 %.

### Beispiel 38

#### N-Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-2-methylpropionamid



CRL-Nr. 4o 3o9

#### a) 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-methyl-propionylchlorid

Man erhitzt am Rückfluss 50 min lang ein Gemisch von 12 g (0,0392 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyisobuttersäure (CRL-Nr. 4o 3o8), hergestellt wie in Beispiel 21 beschrieben, und 14,15 ml (0,1960 Mol) Thionylchlorid. Man nimmt das Reaktionsgemisch mit Benzol auf, filtriert in Anwesenheit von Aktivkohle CXA und erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck 12,5 g eines braunroten Öls. Ausbeute 95,5 %.

#### b) CRL-Nr. 4o 3o9

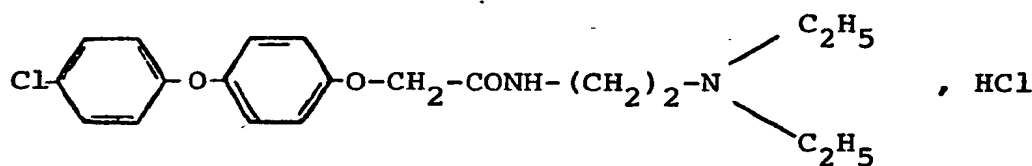
Zwischen 20 und 36°C tropft man während 15 min eine Lösung von 12 g (0,0369 Mol) des vorstehend genannten Produkts in

609816/1118

40 ml wasserfreiem Benzol in eine Lösung von 11,3 g (0,1850 Mol) Äthanolamin in 30 ml wasserfreiem Benzol. Man erhitzt 1 h lang am Rückfluss und wäscht das Reaktionsgemisch nacheinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge und einer verdünnten Salzsäure. Nach Trocknen mit Natriumsulfat, Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels der organischen Phase erhält man eine kristalline rot-orange Masse. Man reinigt das CRL-Nr. 40 309 durch Kristallisation aus Diisopropyläther unter gleichzeitiger Behandlung mit Aktivkohle. CXA und erhält 10,25 g eines leicht gelben, wasserunlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $77^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute der Stufe b) = 79,5 %. Gesamtausbeute = 76 %.

#### Beispiel 39

#### N-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-acetamid-chlorhydrat



CRL-Nr. 40 334

#### a) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy-acetylchlorid

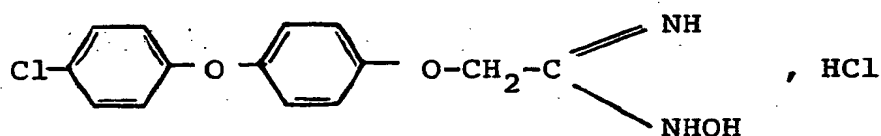
Man erhitzt während 30 min am Rückfluss ein Gemisch von 8,3 g (0,0298 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyessigsäure (CRL-Nr. 40 333), hergestellt wie in Beispiel 19 beschrieben, und 10,8 ml (0,1500 Mol) Thionylchlorid. Nach Aufnehmen des Reaktionsgemisches mit Benzol und Eindampfen unter vermindertem Druck zur Trockne erhält man 8,7 g eines beigen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $64^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 98,3 %.

609816/1118

## b) CRL-Nr. 4o 334

In eine Lösung von 16,6 g (0,1430 Mol) N,N-Diäthyläthylen-diamin in 30 ml wasserfreiem Benzol tropft man während 15 min zwischen 20 und 40°C eine Lösung von 8,5 g (0,0286 Mol) des vorstehend genannten Produkts in 20 ml wasserfreiem Benzol. Man erhitzt 30 min lang am Rückfluss und wäscht das Reaktionsgemisch mit Wasser. Man erhält nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels der organischen Phase 10,75 g eines orangefarbenen Öls.

9,5 g dieses Öls werden in Diisopropyläther mit ätherischer Salzsäure behandelt und der erhaltene Niederschlag durch Umkristallisieren aus Äthylacetat gereinigt. Man erhält 9,8 g eines leicht beigen, wasserlöslichen Pulvers.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 120°C. Ausbeute der Stufe b) = 94,5 %. Gesamtausbeute = 93 %.

Beispiel 4o4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy-acetamidoximchlorhydrat

## CRL-Nr. 4o 337

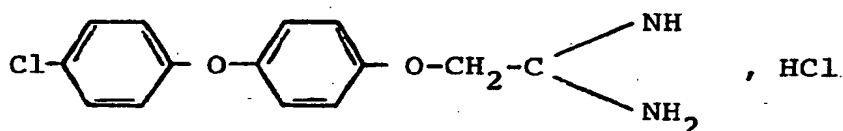
In eine Lösung von 10 g (0,0385 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy-acetonitril, hergestellt wie in Beispiel 29a beschrieben, in 24 ml n-Butanol, gibt man auf einmal eine Suspension von 5,37 g (0,0772 Mol) Hydroxylaminchlorhydrat und 7,72 g (0,0772 Mol) Kaliumbicarbonat in 8 ml Wasser.

609816/1118

Man erhitzt 1 h lang am Rückfluss, dampft das Butanol ab, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und extrahiert das Unlösliche mit Diäthyläther. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft, der erhaltene Rückstand durch Waschen in warmem Diisopropyläther gereinigt und ergibt 10 g weiße glänzende Nadeln.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $99^{\circ}\text{C}$ . Man erhält nach Behandlung von 9,5 g dieses Produkts in ätherischer Salzsäure und nach Reinigen durch Umkristallisieren aus Isopropanol 10,15 g eines weißen Pulvers, das teilweise in Wasser löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) =  $148^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 85 %.

#### Beispiel 41

##### 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy-acetamidinchlorhydrat



CRL-Nr. 40 338

##### a) Äthyl-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-acetimidatchlorhydrat

Unter Aufrechterhaltung von  $-5^{\circ}\text{C}$  leitet man durch eine Lösung von 15 g (0,0578 Mol) 4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxyacetonitril, hergestellt wie in Beispiel 29a beschrieben, und 3,7 ml (0,0637 Mol) wasserfreiem Äthanol in 75 ml wasserfreiem Diäthyläther während 2 h einen trockenen Chlorwasserstoffstrom. Man hält anschließend das Reaktionsgemisch 4 h lang bei  $2^{\circ}\text{C}$  und filtriert 19,25 g eines weißen Pulvers ab.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler)  $\approx 148^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute = 97,5 %.

609816/1118

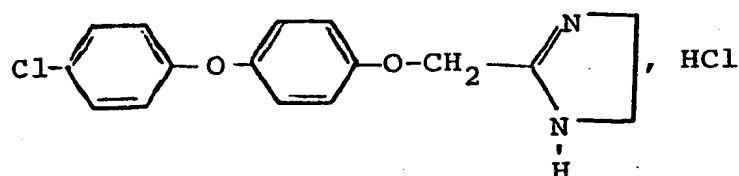
## b) CRL-Nr. 40 338

Während 1 h leitet man bei 10°C einen NH<sub>3</sub>-Strom in eine Lösung von 10 g (0,0292 Mol) des vorstehend erhaltenen Produkts in 100 ml wasserfreiem Äthanol. Man rührt 4 h lang bei Raumtemperatur und dampft dann das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Nach Reinigung des Rückstands durch Waschen mit Diäthyläther erhält man 8,55 g eines weißen Pulvers. 7,55 g dieses Pulvers werden noch einmal durch Umkristallisieren aus Isopropanol unter Verwendung von Aktivkohle CXA gereinigt und ergeben 6,05 g eines weißen Pulvers, das in Wasser löslich ist.

F<sub>inst</sub> (Kofler) = 166°C. Ausbeute der Stufe b) = 75,5 %.

Beispiel 42

2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-methyl-Δ<sup>2</sup>-imidazolinchlorhydrat



## CRL-Nr. 40 322

Während 2 h 30 min erhitzt man eine Lösung von 6 g (0,0175 Mol) des Produkts nach Beispiel 41a und 1,25 ml (0,0184 Mol) Äthylendiamin in 40 ml wasserfreiem Äthanol am Rückfluss. Man dampft das Äthanol unter vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand mit verdünnter Natronlauge auf und extrahiert das Unlösliche mit Diäthyläther. Das erhaltene Produkt wird nach Abdampfen des Lösungsmittels durch Waschen mit Diisopropyläther gereinigt und ergibt 4 g eines weißen, wasserunlöslichen Pulvers. F<sub>inst</sub> (Kofler) = 117°C. Man erhält nach Behandlung von 3,8 g dieses Pulvers in Äthylacetat mit ätherischer Salzsäure 3,8 g eines weißen Pulvers, das in warmem Wasser löslich ist. F<sub>inst</sub> (Kofler) = 166°C. Ausbeute = 80,5 %.

609816/1118

Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Darstellung von  
 a) Säureadditionssalzen (Beispiel 43-45 und 47-48) und  
 b) eines Esters (Beispiel 46) aus einer Säure der Formel I  
 ( $R=COOH$ ) und einer freien Base, die von den Bis- $\gamma$ -(N-hydroxyalkyl)-aminoalkylthio/alkanen der Formel



abgeleitet werden. Im einzelnen sind die eingesetzten Säuren die folgenden:

Für die Beispiele 43 und 46 die Verbindung CRL-Nr. 4o 2o1, beschrieben in Beispiel 17,

für Beispiel 44 die Verbindung CRL-Nr. 4o 239, beschrieben in Beispiel 3,

für Beispiel 45 die Verbindung Nr. 4o 248, beschrieben in Beispiel 6,

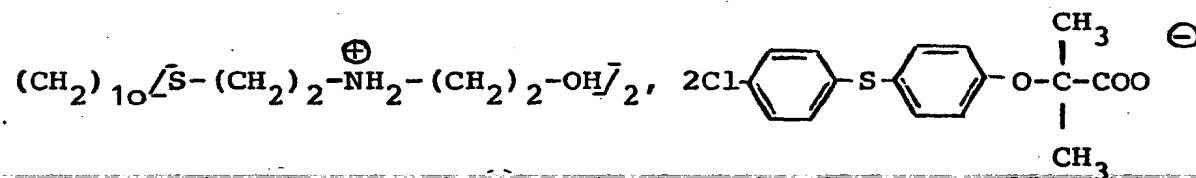
für Beispiel 47 die Verbindung Nr. 4o 2o2, beschrieben in Beispiel 18 und

für Beispiel 48 die Verbindung CRL-Nr. 4o 246, beschrieben in Beispiel 5.

Die in den Beispielen 43 bis 48 eingesetzte Base ist das 6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol, die in Form des Dichlorhydrats die Nr. LL 177o erhalten hat.

#### Beispiel 43

6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol-di-p-(p-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutyrat



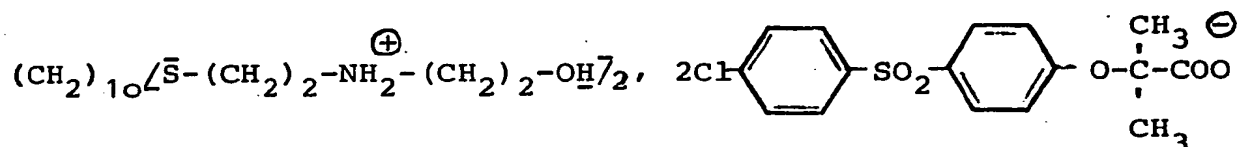
CRL-Nr. 4o 24o



In eine warme Lösung von 3,8 g (0,01 Mol) 6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol (freie Base von LL 1770) in 25 ml wasserfreiem Äthanol tropft man eine warme Lösung von 6,45 g (0,02 Mol) p-(p-Chlorphenylthio)-phenoxy-isobuttersäure in 25 ml wasserfreiem Äthanol. Man rührt 2 h lang bei Raumtemperatur und dampft dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Nach Waschen des Rückstands mit Acetonitril erhält man 8,4 g eines leicht beigen Pulvers, das in Wasser unlöslich ist, in Alkohol löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 75°C. Ausbeute = 82 %.

#### Beispiel 44

6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol-di-p-(p-chlorphenylsulfonyl)-phenoxyisobutyrat



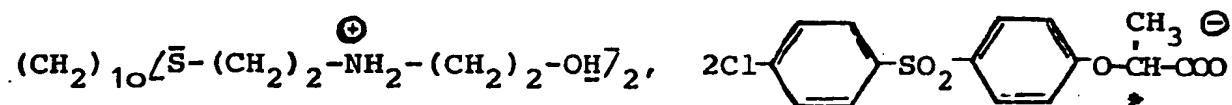
CRL-Nr. 40 241

In eine warme Lösung von 3,54 g (0,0093 Mol) 6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol in 25 ml wasserfreiem Äthanol tropft man eine warme Lösung von 6,6 g (0,0186 Mol) p-(p-Chlorphenylsulfonyl)-phenoxyisobuttersäure in 25 ml wasserfreiem Äthanol. Man rührt 2 h lang bei Raumtemperatur und dampft dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Nach Waschen des Rückstands aus Acetonitril erhält man 9,9 g eines leicht rosa Pulvers, das in Wasser unlöslich, in warmem Alkohol löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = 137°C. Ausbeute 98 %.

#### Beispiel 45

6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol-di-(+)-2-p-(p-Chlorphenylsulfonyl)-phenoxy-7-propionat

609816/1118

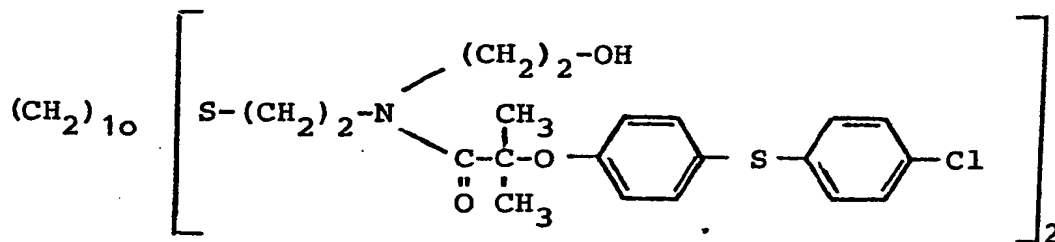


CRL-Nr. 40 249

In eine warme Lösung von 2,84 g (0,0075 Mol) 6,17-Dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol (freie Base der Verbindung LL 1770) in 20 ml wasserfreiem Äthanol tropft man eine warme Lösung von 5,0 g (0,0150 Mol) (+)-2-[p-(p-Chlorphenylsulfonyl)-phenoxy]-propionsäure in 20 ml wasserfreiem Äthanol. Nach Stehenlassen während 15 min dampft man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der kristalline Rückstand wird anschließend mit Acetonitril gewaschen und ergibt 7,8 g eines weißen Pulvers, das in Wasser und Alkohol unlöslich ist.  $F_{\text{inst}}^{\text{(Kofler)}} = 149^\circ$  bis  $150^\circ\text{C}$ . Ausbeute 98,3 %.

Beispiel 46

3,20-Di[-p-(p-chlorphenylthio)phenoxy-isobutyryl]-6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol



CRL-Nr. 40 254

a) p-(p-Chlorphenylthio)-phenoxyisobutyrylchlorid

Man erhitzt 10 min lang ein Gemisch von 15 g (0,0465 Mol) p-(p-Chlorphenylthio)phenoxy-isobuttersäure und 16,75 ml (0,232 Mol) Thionylchlorid am Rückfluss. Nach Aufnehmen des

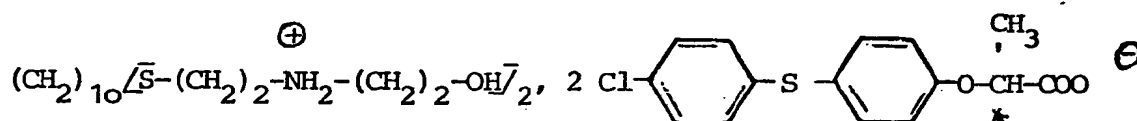
609816/1118



Umkristallisieren des Rückstands aus Diisopropyläther erhält man 10,4 g eines weißen Pulvers, das in Wasser unlöslich, in Alkohol löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) etwa 85°C. Ausbeute = 98,5 %.

#### Beispiel 48

6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol-di-(+)-/2-(4-chlor-phenylthio)phenoxypropionat]



CRL-Nr. 4o 247

In eine warme Lösung von 2,84 g (0,0075 Mol) 6,17-Dithia-3,2o-diaza-1,22-docosandiol in 20 ml wasserfreiem Äthanol tropft man eine warme Lösung von 4,62 g (0,015 Mol) CRL-Nr. 4o 246 in 20 ml wasserfreiem Äthanol. Nach 15-minütigem Stehenlassen dampft man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird anschließend aus Acetonitril auskristallisiert und ergibt 7,2 g eines weißen Pulvers, der in Wasser unlöslich, in Alkohol löslich ist.  $F_{\text{inst}}$  (Kofler) = etwa 70°C. Ausbeute = 96,5 %.

Im folgenden werden die Ergebnisse von pharmakologischen Versuchen zusammengestellt, die einerseits bezüglich der hypolipämischen und hypocholesterinämischen, andererseits bezüglich der das Zusammenballen der Thrombozyten verhindernden Eigenschaften durchgeführt wurden.

Die hypolipämischen und hypocholesterinämischen Eigenschaften wurden bei der Untersuchung von verschiedenen Anteilen von

609816/1118

Wistar-Ratten deutlich gemacht:

- A - Ein Anteil Ratten erhielt normales Futter (%Hinderung = 100 %);
- B - ein Anteil Ratten erhielt ein hyperlipämisches Futter (Prozentsatz Hinderung = 0 %);
- C - ein Teil Ratten erhielt das hyperlipämische Futter B mit einer täglichen Dosis von 0,1 g/kg eines normolipämischen Vergleichsprodukts, Lipavlon [Äthyl-2-(p-chlorphenoxy)-2-methylpropionat];
- D - ein Anteil Ratten erhielt das hyperlipämische Futter B mit einer täglichen Dosis von 0,1 g/kg eines anderen normolipämischen Produkts, der Verbindung LL 1558 [1,10-Bis-(2-hydroxyäthylthio)-decan];
- E - ein Teil Ratten erhielt das hyperlipämische Futter B mit einer täglichen Dosis von 10 mg/kg und 25 mg/kg und gegebenenfalls höheren Dosen.

Die dem Zusammenballen der Blutblättchen entgegenwirkende Eigenschaft wurde durch Untersuchung der Parameter, die die Aggregationskurve der induzierten Thrombozyten charakterisiert bestimmt:

- a) bei Kollagen: die Verhinderung der Zusammenballung (die der Übertragung, in %, entspricht) Latenzzeit und Geschwindigkeit, und
- b) bei ADP: Verhinderung des Zusammenballens (entsprechend Prozentübertragung).

In den folgenden Tabellen II führt man die Ergebnisse gegenüber CRL-Nr. 40 201 (Produkt des Beispiels 17) und CRL-Nr. 40 202 (Produkt des Beispiels 18) bezüglich der hypolipämischen und hypocholesterinämischen Eigenschaften auf.

609816/1118

Tabelle II zeigt, daß die Verbindungen CRL-Nr. 4o 2o1 und CRL-Nr. 4o 2o2 sehr wirksame hypolipämische und hypocholesterinämische Mittel sind, da sie jeweils bei einer Dose von 0,025 g/kg eine Aktivität aufweisen, die die Vergleichssubstanzen erst bei Dosen von 0,1 g/kg zeigen.

In Tabelle III wurden die Ergebnisse der Versuche mit männlichen Wistar-Ratten bezüglich der Wirkung gegen das Zusammenballen von Blutblättchen zusammengestellt, wobei die verwendeten zusammenballenden Mittel auf 1/10 verdünntes Essigsäurekollagen und 1  $\mu$ m ADP waren.

609816/1118

Tabelle II

Futter und oral gegebenes Produkt	Gesamtlipide		Gesamtcholesterin	
	g/l	%Hinderung	g/l	%Hinderung
normales Futter	3,05	100	0,81	100
hyperlipämisches Futter	11,6	0	4,62	0
hyperlipämisches Futter + tägl. Dosis von 0,1 g/kg Lipavlon	10,4	14	4,18	11
hyperlipämisches Futter + tägl. Dosis von 0,1 g/kg LL 1558	7	54	2,22	63
hyperlipämisches Futter + tägl. Dosis von 0,025 g/kg CRL-Nr.40201	7,7	45	2,8	48
hyperlipämisches Futter + tägl. Dosis von 0,010 g/kg CRL-Nr.40201	9	30	3,28	35
hyperlipämisches Futter + tägl. Dosis von 0,025 g/kg CRL-Nr.40202	7,05	53	2,38	59
hyperlipämisches Futter + tägl. Dosis von 0,010 g/kg CRL-Nr.40202	9,28	27	3,64	26

609816/1118

Tabelle III

Beispiel	CRL-Nr.	orale Dosis mg/kg	Dauer der Behandlung	Änderung der Zusammenballung			
				Kollagen		ADP übertragung	
				Latenzzeit	Geschwindigkeit		übertragung
2	40 238	100	4 Tage	+ 18%	- 52%	- 47%	- 46%
7	40 251	200	4 Tage	+ 23%	- 21%	- 5%	- 4%
10	40 271	100	4 Tage	+ 15%	- 60%	- 25%	- 28%
11	40 272	100	4 Tage	+ 16%	- 7%	0%	- 20%
12	40 274	100	4 Tage	+ 5%	0%	- 3%	- 20%
14	40 276	100	4 Tage	+ 25%	- 13%	- 31%	- 20%

5.

2543179

609816/1118



Die Ergebnisse der Tabelle III zeigen, daß die untersuchten Produkte die Zusammenballung verhindernde Mittel sind, wobei die interessantesten unter ihnen die Verbindungen CRL-Nr. 4o 238 (Beispiel 2) und CRL-Nr. 4o 276 (Beispiel 14) und insbesondere die Verbindung CRL-Nr. 4o 271 (Beispiel 1o) sind, die zusätzlich zu dem ballungshindernden Effekt eine hypolipämische (Gesamtlipide: 35 % Hinderung) und hypocholesterinämische (Cholesterin: Hinderung 54 %) Wirkung bei einer Dosis von 0,1 g/kg bei Ratten aufweisen.

In Tabelle IV werden die Ergebnisse von Versuchen bezüglich des Zusammenballens von Blutblättchen und hypolipämischen und hypocholesterinämischen Untersuchungen anderer erfindungsgemäßer Produkte wiedergegeben, wobei für jede genannte Dosis folgende Bewertung gegeben wird:

keine Aktivität:	-
merkbare Aktivität:	+
starke Aktivität:	++
sehr starke Aktivität:	+++

Tabelle IV

Bei- spiel	CRL-Nr.	tägl. orale Dose bei Ratten	Wirkung gegen Zusammenballen	hypolipämische und hypocholeste- rinämische Wirkung
8	40 253	10 mg/kg während 4 Tagen	nicht geprüft	Gesamtlipide: - 40 % Cholesterin : - 40 %
19	40 333	100 mg/kg während 4 Tagen	++	Gesamtlipide: - 24 % Cholesterin : - 20 %
23	40 293	50 mg/kg während 3 Tagen	++ (a)	Gesamtlipide: - 40 % Cholesterin : - 40 %
24	40 310	100 mg/kg während 4 Tagen	-	Gesamtlipide: - 20 % Cholesterin : - 32 %
25	40 312	100 mg/kg während 4 Tagen	+	-
26	40 282	100 mg/kg während 4 Tagen	+	-
27	40 300	100 mg/kg während 4 Tagen	+	-
28	40 332	100 mg/kg während 4 Tagen	+	-
29	40 317	100 mg/kg während 4 Tagen	+	Gesamtlipide: - 37 % Cholesterin : - 58 %

57

2543179

609816/1118

- 58 -

Tabelle IV (Fortsetzung)

Bei- spiel	CRL-Nr.	tägl. orale Dosen bei Ratten	Wirkung gegen Zusammenballen	hypolipämische und hypocholeste- rinämische Wirkung
31	40 295	100 mg/kg während 4 Tagen	+++	Gesamtlipide: - 19 % Cholesterin: - 32 %
31	40 295	200 mg/kg während 4 Tagen	+++	Gesamtlipide: - 28 % Cholesterin: - 37 %
32	40 330	100 mg/kg während 4 Tagen	+	Gesamtlipide: - 13 % Cholesterin: - 13 %
37	40 283	200 mg/kg während 4 Tagen	+	nicht geprüft
39	40 334	100 mg/kg während 4 Tagen	+++	Gesamtlipide: - 17 % Cholesterin: - 17 %
40	40 322	100 mg/kg während 4 Tagen	+	-

Anmerkung: (a): +++ bei einer Dosis von 100 mg/kg/d während 3 Tagen

609816/1118

58

2543179

Im folgenden werden weitere pharmakologische Versuche mit der Verbindung CRL-Nr. 40 293 (Beispiel 23) angeführt.

Toxizität:

Bei weiblichen Ratten betrug der DL-50-Wert, oral, 2 050 mg/kg, bei männlichen Ratten lag der DL-0-Wert, oral, über 600 mg/kg.

Man hat ferner festgestellt, daß die Verbindung CRL-Nr. 40 293 eine gut verträgliche Substanz ist. Bei jungen Ratten (drei Tiere), die 1 g/kg des Produkts mit der Magensonde erhielten, stellte man beim Töten 8 h nach der Gabe weder eine Ulzeration noch eine Entzündung im Magen oder Duodenum fest.

Cardiovaskuläre Wirksamkeit

3 anästhesierte Hunde wurden für diesen Test verwendet. Das Produkt wurde intraduodenal in Form einer gummösen Suspension gegeben:

2 Hunde mit geschlossenem Thorax und spontaner Atmung bekamen die Verbindung CRL-Nr. 40 293 in einer Dosis von 100 mg/kg und dann 200 mg/kg, wobei letztere Dosis 1 h 30 min bis 2 h nach der erstern gegeben wurde, Keiner der gemessenen Parameter änderte sich während der zweistündigen Beobachtung (Arteriendruck, Herzfrequenz, intraventrikulärer Druck (links), dp/dt, Minuten-Volumen der vertebrealen und femoralen Arterie, Respiration).

1 Hund mit offenem Thorax erhielt 100 und dann nach 1 h 200 mg/kg der Verbindung CRL-Nr. 40 293. Während der zweistündigen Beobachtungszeit änderte sich keiner der gemessenen Parameter (Arteriendruck, Herzfrequenz, intraventrikulärer Druck (links), dp/dt, Minuten-Volumen der Aorta, Arbeit der linken Ventrikel, Minuten-Volumen der Coronar-Arterie).

Bei den Tieren wurden die Wirkungen von Injektionen von Noradrenalin, Acetylcholin, Tyramin, DMPP, Histamin und Serotonin nicht verändert; dasselbe gilt für die Wirkungen von Karotis-Verschlüssen und für die Stimulierung des Zentralteils und des peripheren Teils des Vagus.

Das Produkt besitzt eine gute hypolipämische und hypocholesterinämische Wirksamkeit, wie in Tabelle IV für eine orale Dosis von 50 mg/kg angegeben wird. Weiterhin beträgt bei einer täglichen oralen Dosis von 10 mg/kg die Verminderung der Gesamtlipide und Cholesterins nach 3- bis 4-tägiger Behandlung 20 %.

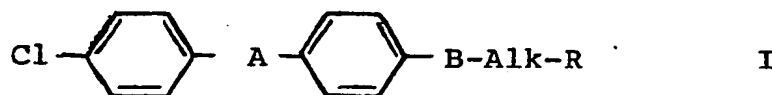
Die klinischen Versuche konnten die pharamakologischen Versuche bestätigen. So zeigt die Verbindung CRL-Nr. 40 293 (Beispiel 23) in Form von Kapseln mit 40 mg Wirksubstanz bei täglich zweimaliger Gabe von zwei Kapseln gute Ergebnisse bei der Behandlung von Kreislaufstörungen, insbesondere bei Lipidstörungen.

Die Verbindungen CRL-Nr. 40 317 (Beispiel 29) und CRL-Nr. 40 295 (Beispiel 31) wurden beim Menschen in Form von Tabletten mit 250 bis 500 mg Wirksubstanz zur Verhütung von kardiovaskulären Unfällen gegeben und wurden gut vertragen, insbesondere bei der Behandlung von Coronarinsuffizienzen.

Die Verbindung CRL-Nr. 40 271 (Beispiel 10) wurde von den Patienten gut vertragen und erwies sich bei der Behandlung von Kreislaufschwächen, die auf Hyperlipidämie beruhten, in Form von Kapseln mit 200 bis 400 mg Wirksubstanz, bei 1 bis 2 Kapseln pro Tag als wirksam.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Schwefelhaltige und/oder sauerstoffhaltige Diaryle der allgemeinen Formel



in der

einer der Reste A oder B O, SO, SO<sub>2</sub> und der andere O, Alk einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1-4</sub>-Kohlenwasserstoffrest,

R COOH, einen Carbonsäureester, eine Carbonamidgruppe, OH, O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NHZO, NHZNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, 2-Δ<sup>2</sup>-Imidazolinylrest,

Z einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>2-4</sub>-Kohlenwasserstoffrest,

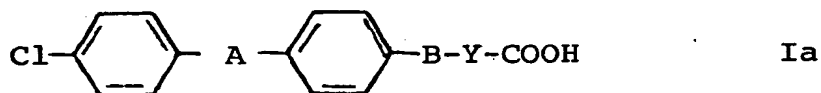
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten oder gemeinsam zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen N-Heterozyklus bilden, der ein weiteres Heteroatom wie O oder N enthalten kann und substituiert sein kann,

und ihre Additionssalze mit Basen, wenn R COOH ist, und ihre Säureadditionssalze, wenn R ein basischer Rest ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, einen Morpholino, Pyrrolidono, Piperidino-, 4-Methylpiperidino-, 4-Methylpiperazino-, 4-Chlorphenylpiperazino- oder Acepinorest bedeutet.

609816/1118

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Carbonsäureester<sup>gruppe</sup> eine Gruppe COOX ist, in der X eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, oder eine Gruppe, die aus der Veresterung eines Bis-[(S-hydroxyalkyl)thio]-alkans stammt.
4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säureamidgruppe CONH<sub>2</sub>, CONHR<sub>1</sub>, CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CONHZOH oder CONZNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> bedeutet.
5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie
- a) Säuren der Formel



in der

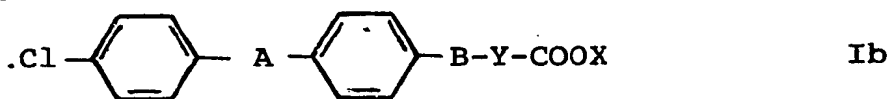
A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, wenn A O ist, S,

und Y CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bedeuten und

- b) ihre Additionssalze mit organischen Basen, insbesondere mit den Bis[(N-hydroxyalkyl)aminoalkylthio]-alkanen der Formel Bo-NRo-Ao-SO<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>x</sub>-Ao-NRo-Bo, in der Bo eine C<sub>2-4</sub>-Hydroxyalkyl- oder eine C<sub>2-4</sub>-Di-hydroxyalkylgruppe, Ao eine C<sub>2-6</sub>-Alkylengruppe, Ro H, Alkyl, Acyl oder Bo und x 0, 1 oder 2 bedeuten sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Ester der Formel



sind,

609816/1118

in der

A O, S, SO, SO<sub>2</sub>

B O oder, falls A O ist, S,

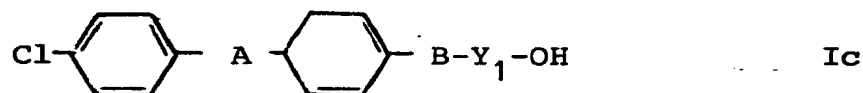
Y CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

X einen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropylrest,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (wobei NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> die oben gegebene Bedeutung besitzt) oder ein<sup>en</sup> Rest, der das Produkt der Alkoholveresterung eines Bis[(S-hydroxyalkyl)thio]alkans, insbesondere das 3,14-Dithia-1,16-hexadecandiol ist, bedeuten.

7. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie

a) Alkohole der Formel



sind, in der

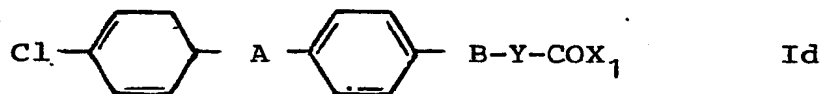
A O, S, SO, SO<sub>2</sub>

B O und, falls A O, S,

Y<sub>1</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bedeuten und

b) ihre Derivate, die aus dem Ersatz der OH-Gruppe durch die Gruppe O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> entstehen.

8. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Amide der Formel-



sind, in der

A O, S, SO, SO<sub>2</sub>,

B O oder, falls A O ist, S,

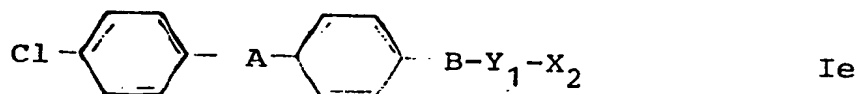
609816/1118



$Y$   $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$ ,  $C(CH_3)_2$ ,

$X_1$   $NH_2$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ ,  $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$   
oder einen Amidrest, der aus einem Diamin von Bis- $[(N$ -  
hydroxyalkyl)-aminoalkylthio]-alkan erhalten wurde,  
bedeuten, und ihre Säureadditionssalze, wenn  $X_1$   $NHCH_2CH_2N$   
 $(CH_3)_2$  und  $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$  bedeutet.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
sie ein Amin der Formel Ie



sind, in der

$A$   $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,

$B$   $O$  oder, falls  $A$   $O$  ist,  $S$ ,

$Y_1$   $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$ ,  $CH_2C(CH_3)_2$ ,

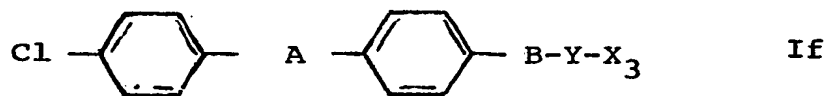
$X_2$   $NH_2$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ ,  $NHCH(CH_3)CH_2OH$ ,  $NHC(CH_3)_2CH_2OH$ ,

$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(C_2H_5)_2$

oder  $NHCH(CH_3)_2$  bedeuten und

- b) ihre Säureadditionssalze.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
sie Amidine der Formel



sind, in der

$A$   $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,

$B$   $O$  oder, falls  $A$   $O$  ist,  $S$ ,

$Y$   $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$ ,  $C(CH_3)_2$ , und

$X_3$   $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NHOH$  oder einen 2- $\Delta^2$ -Imidazolinyrest  
bedeuten und

609816/1118

b) ihre Säureadditionssalze.

11. 2-[4-(4-Chlorphenylthio)phenoxy]-2-methylpropionsäure.
12. 4-[4-Chlorphenoxy]-phenylthioessigsäure.
13. 3,14-Dithia-1,16-hexadecyl-di-[4-(4-chlorphenylthio)-phenoxy]-isobutyrat.
14. 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-äthanol.
15. N-Hydroxyäthyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-äthylamin und seine Säureadditionssalze.
16. 2-[4-(4-Chlorphenoxy)-phenoxy]-äthylamin und seine Säureadditionssalze.
17. N-(Diäthylaminoäthyl)-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxyacetamid und seine Säureadditionssalze.
18. 6,17-Dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol-di-[4-(4-chlor-sulfinyl)-phenoxyisobutyrat.
19. 3,20-Di[4-(4-chlorphenylthio)-phenoxyisobutyryl]-6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol.
20. Heilmittel, insbesondere zur Behandlung von Kreislaufschwächen, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 19 oder ihres nicht toxischen Additionssalzes als Wirksubstanz neben physiologisch verträglichen Trägerstoffen.

609816/1118